UNTERSUCHUNGEN ZUR CHEMIE DER OXAZOLIN-5-ONE, BENZOXAZINONE UND BENZOXAZOLE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Mathem. -Naturw. Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von
KARIN KÖHLER
geb. Behrens
aus
HILDESHEIM

BONN 1985

UNTERSUCHUNGEN ZUR CHEMIE DER OXAZOLIN-5-ONE, BENZOXAZINONE UND BENZOXAZOLE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Mathem. -Naturw. Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von
KARIN KÖHLER
geb. Behrens
aus
HILDESHEIM

BONN 1985

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn.

Referent: **Prof. Dr. W. Steglich**
Korreferent: **Prof. Dr. E. Steckhan**

Tag der Promotion: 13. Mai 1985

Druck: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Meinen Eltern und Karl

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546503_0012

Inhaltsverzeichnis

0.	ZUSAMMENFASSUNG	1
I.	ALLGEMEINER UND SPEZIELLER TEIL	4
A.	**Oxazolin-5-one**	4
1.	Allgemeiner Teil	4
1.1	Einleitung	4
1.2	Darstellungsverfahren	5
1.3	Problemstellung	7
2.	Spezieller Teil	9
2.1	Erlenmeyer'sche Azlactonsynthese	9
2.1.1	Überlegungen zur Modellsubstanz	9
2.1.1.1	Ketone in der Erlenmeyer'schen Azlactonsynthese	9
2.1.1.2	Darstellung der Modellsubstanz 4-(2-Methylcyclohexyliden)-2-phenyl-oxazolin-5-on	11
2.1.2	Versuche zur Azlacton-Bildung mit komplizierteren Ketonen	15
2.1.3	4-Spirocyclopropan-2-oxazolin-5-one von **13** und **15**	15
2.1.3.1	Umsetzung von **13** und **15** mit Diazomethan	15
2.1.3.2	Umsetzung von **13** mit Diazoethan	18
2.1.3.3	Umsetzungsversuch von **13** mit Diazoessigester	19
2.1.4	Thermische Umlagerung der 4-Spirocyclopropan-2-Oxazolin-5-one **25** und **26**	19
2.2	Versuche, die gehinderten Cycloalkyliden-Azlactone auf andere Weise herzustellen	22
2.2.1	Darstellung von 4-(2-Methylcyclohexyliden)-2-oxazolin-5-on **13** nach **Takagaki**[20]	22
2.2.2	Versuche zur C-C-Verknüpfung von 2-Acylamino-2-(dialkylphosphoryl)essigester mit 2-Methyl-cyclohexanon	24

2.2.2.1	Weg a: Umsetzung von 2-Acylamino-2-(dimethylphosphoryl)essigsäuremethylester mit 2-Methylcyclohexanon	27
2.2.2.2	Weg b: Phosphorylierung des Oxazols **3** und Umsetzung in situ mit 2-Methylcyclohexanon	29
2.2.2.3	Wittig-Horner-Reaktion in heterogenem Medium nach **Villieras**[51]	29
2.2.3	Metallierungsversuche an 5-Ethoxy-2-phenyl-oxazol (**46**) und Umsetzung mit 2-Methylcyclo-hexanon	30
2.2.3.1	Darstellung des 5-Ethoxy-2-phenyl-oxazols (**46**)	31
2.2.3.2	Metallierungsversuche am Oxazol **46**	32
2.2.3.3	Bromierung des 5-Ethoxy-2-phenyl-oxazols (**46**)	34
2.2.3.4	Halogen-Metallaustausch-Versuche mit 4-Bromo-5-ethoxy-2-phenyloxazol (**50**)	36
2.2.3.5	Versuche mit Hippursäure-MEM-ester **53**	37
2.2.3.5.1	Darstellung des Hippursäure-MEM-ester **53**	37
2.2.3.5.2	Cyclisierungsversuche am Ester **53**	37
2.2.3.6	Versuche mit **N**-Pivaloylglycin-ethylester (**54**)	38
2.2.3.6.1	Darstellung des **N**-Pivaloylglycinethylesters (**54**)	38
2.2.3.6.2	Cyclisierungsversuche am Ester **54**	38
2.3	Zwischenbilanz	38
B Benzoxazinone und Benzoxazole		39
3.	Allgemeiner Teil	39
3.1	Einleitung und Problemstellung	39
3.2	Darstellungsverfahren von 1,4-Benzoxazinonen	40
3.3	Umsetzungen mit 3,5-Di-t-butyl-1,2-benzo-chinon **57**	45
4.	Spezieller Teil	47
4.1	Reaktionen des 3,5-Di-t-butyl-1,2-benzo-chinons mit α-Aminosäureestern	47
4.1.1	Darstellung der 1,4-Benzoxazinone aus Chinon **57** und α-Aminosäureestern	47

4.1.1.1	Versuch der Oxazinon-Bildung aus o-Chinon **57** und komplizierteren Aminosäureestern	49
4.1.1.2	Andere o-Chinone	50
4.1.2	Reaktionen am Rest R der Oxazinone **66**	50
4.1.2.1	Baseninduzierter elektrophiler Angriff	50
4.1.2.2	Bromierung der 3-Alkylbenzoxazinone **66**	52
4.1.2.2.1	NBS-Bromierung von 3-Methylbenzoxazinon **66a**	52
4.1.2.2.2	NBS-Bromierung von 3-Ethyl- und 3-Isopropyl-benzoxazinon **66b** und **66c**	52
4.1.2.3	Reaktionen der einfach bromierten Verbindung **74b**	53
4.1.3	Reaktionen mit 3-Methylbenzoxazinon **66a**	54
4.1.3.1	Alkalische Hydrolyse	54
4.1.3.2	Saure Hydrolyse	56
4.1.3.3	Reduktion	61
4.1.3.4	Reaktionen mit der reduzierten Verbindung **78**	62
4.1.3.5	Reaktion von **66a** mit Aminen	62
4.1.3.5.1	Reaktion mit Benzylamin	63
4.1.3.5.2	Reaktion mit t-Butylamin	63
4.1.3.5.3	Reaktion mit Ethanolamin	64
4.1.3.6	Versuche zur Oxidation	64
4.1.4	Versuche zur Reaktion an der Carbonylfunktion von **66a**	64
4.1.5	Versuche zur Diels-Alder-Reaktion mit Acrylsäuremethylester	65
4.2	Weitere Reaktionen mit 3,5-Di-t-Butyl-1,2-benzochinon (**57**)	66
4.2.1	Reaktion mit ß-Aminocrotonsäureester	66
4.2.2	ß- und γ-Aminosäureester und Chinon **57**	67
4.2.2.1	ß-Alaninmethylester und 4-Aminobuttersäuremethylester	67
4.2.2.2	Einfluß von Säurekatalyse auf die Bildung von Benzoxazol **81a**	68
4.2.2.3	Metallierungsversuche an **81a**	71
4.2.3	Reaktionen mit Peptiden	72
4.2.3.1	Gly-Gly-AS-Methylesterhydrochlorid und Chinon **57**	72

4.2.3.2	Gly-$(AS)_n$-OMe und Chinon **57**	75
4.2.3.3	Peptide mit längerkettigen **N**-terminalen Aminosäuren	77
4.2.4	Peptidabbau	81
4.2.4.1	Spaltungsversuche	82
4.2.4.2	Sequenzanalyse von Peptiden und Proteinen	82
4.2.4.3	Peptidabbau vom **N**-terminalen Kettenende her	84
4.3	Ausblick	88
II.	EXPERIMENTELLER TEIL	89
A.	Oxazolin-5-one	90
B.	Benzoxazinone	99
III.	ANHANG	120
1.	Röntgenstrukturanalyse von **13**	120
2.	Ausgewählte Spektrenabbildungen	121
IV.	LITERATURVERZEICHNIS	124

Abkürzungsverzeichnis

abs.	wasserfrei
AS	Aminosäure, allgemein
BOC	tert.-Butyloxycarbonyl-
n-BuLi	n-Butyllithium
t-BuLi	tert.-Butyllithium
d	Tage(n)
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DC	Dünnschichtchromatographie
DMSO	Dimethylsulfoxid
Ether	Diethylether
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
LDA	Lithium-diisopropylamid
LM	Lösungsmittel
min.	Minute(n)
NBS	N-Bromsuccinimid
RT	Raumtemperatur
THF	Tetrahydrofuran
p-TosOH	para-Toluolsulfonsäure
Z	Benzyloxycarbonyl-

0. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Themen bearbeitet, die sich prinzipiell mit der Darstellung einiger Heterocyclen aus Aminosäurederivaten und ihren Reaktionen befassen.

A. Oxazolin-5-one

Es wurden Versuche durchgeführt, die Erlenmeyer'sche Azlactonsynthese, in der N-Benzoylglycin mit Aldehyden kondensiert wird, auf sterisch gehinderte und wenig reaktive Ketone auszudehnen.

Um diese Reaktionen ablaufen zu lassen, muß die Nucleophilie des in der Erlenmeyer-Reaktion wirksamen Agens 2-Phenyl-oxazolin-5-on (**3**) erhöht werden.

Dazu wurden drei prinzipiell verschiedene Wege beschritten, die alle zu keinem befriedigenden Ergebnis führten.

a) Die Überführung des Oxazolinons **3** in den Trimethylsilylether nach **Takagaki**[20] und die Umsetzung mit 2-Methylcyclohexanon führte zu unbefriedigenden Ausbeuten am gewünschten Azlacton.

b) Mit dem von **Steglich** und **Kober**[47] entwickelten Synthesebaustein 2-Ayclamino-2-(dialkylphosphoryl)essigester war die Möglichkeit einer Wittig-Horner-Reaktion mit Aldehyden gezeigt worden. In der vorliegenden Arbeit erwies sich die Anwendung auf Ketone jedoch als nicht möglich, weil die Phosphonester wegen mangelnder Reaktivität der Ketone schneller eine Selbstkondensation zum Oxazol **46** eingehen.

c) Metallierung des 5-Ethoxy-2-phenyl-oxazols (**46**) führte nicht zum Erfolg. Als Ursache ist anzunehmen, daß die Aromatenprotonen leichter zu metallieren sind und so zu einer zu starken Konkurrenz für die Metallierung in 4-Stellung werden. Auch der Halogen-Metallaustausch am 4-Bromo-5-ethoxy-2-phenyloxazol (**50**) verlief erfolglos.

Mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse gelang es, an der Modellsubstanz 4-(2-Methylcyclohexyliden)-2-phenyl-oxazolin-5-on (**13**) den sterischen Verlauf der Erlenmeyer-Reaktion mit α-verzweigten cyclischen Ketonen zu klären.

B. Benzoxazinone und Benzoxazole

Die von **Jendrezejwski**[72] erstmals durch Kondensation von 3,5-Di-t-butyl-1,2-benzochinon (**57**) mit α-Aminosäureestern hergestellten Benzoxazinone **66** wurden hinsichtlich ihres Reaktionsverhaltens untersucht. Es zeigte sich, daß das 3-Methylbenzoxazinon **66a** dazu tendiert, unter oxidativer Decarboxylierung in das 2-Methylbenzoxazol **75** überzugehen. Bei der Umsetzung von **66a** mit TFA bzw. $AlCl_3$ wurde eine Verbindung vom Molekulargewicht 871 erhalten, bei der vier Moleküle **66a** unter Austritt von Aminophenol **67** miteinander reagiert haben.

Durch Kondensation des oben genannten Chinons **57** mit anderen Aminokomponenten wurden Benzoxazole hergestellt:

Die Umsetzung mit ß- bzw. γ-Aminosäureestern eröffnete einen neuen Zugang zu in 2-Stellung funktionalisierten Benzoxazolen.

Bei der Reaktion von ß-Aminosäuremethylestern unter Zusatz saurer Katalysatoren wurde das Aminophenolderivat **82** erhalten.

Zu besonders interessanten Produkten führte die Kondensation des Chinons **57** mit Peptidestern. Dabei konnten drei verschiedene Reaktionsprinzipien erkannt werden:

1. Bei einer Peptidanfangssequenz mit zwei aufeinander folgenden Glycin-Einheiten wurde nach erfolgter Kondensation ein um eine Glycineinheit verkürzter Peptidrest abgespalten, der sich mit überschüssigem Chinon **57** zu den Benzoxazolen **83** umsetzte.
2. Folgte nach dem N-terminalen Glycinrest eine andere Aminosäure, so trat Kondensation und Bildung der Benzoxazole ohne vorherige Glycin-Abspaltung ein.

3. Bei Peptidestern mit der N-terminalen Aminosäure ungleich Glycin trat ebenfalls Kondensation ein; jedoch wurde das gebildete Dihydrobenzoxazol nicht weiter zum Benzoxazol oxidiert.

Mit den vorstehend genannten Reaktionen gelang es, einen neuen Peptidabbauweg zu eröffnen. Dabei wurden die Peptidester zunächst mit Chinon **57** in die entsprechenden Dihydrobenzoxazole überführt. Nach Behandlung mit HBr/Eisessig lagert das Dihydrobenzoxazol unter Bildung des Benzoxazinons **66** der N-terminalen Aminosäure und Abspaltung des um diese Aminosäure verkürzten Peptidrests um. Dieser kann dann erneut mit Chinon **57** umgesetzt werden.

Die Benzoxazinone **66** können aufgrund ihrer charakteristischen Fluoreszenz anhand von Vergleichsproben dünnschichtchromatographisch identifiziert werden.

In dieser Weise wurden einige Di- bzw. Tripeptide schrittweise abgebaut und ihre Sequenz bestimmt.

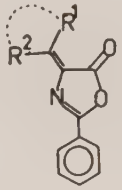
I. Allgemeiner und Spezieller Teil

A. Oxazolin-5-one

1. Allgemeiner Teil

1.1 Einleitung

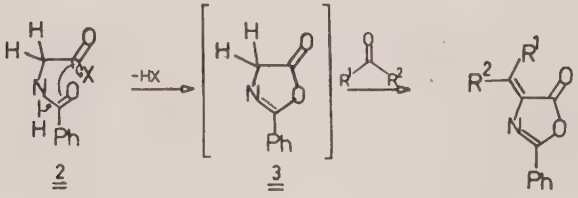
Seitdem **Plöchl**[1] 1883 aus Hippursäure und Benzaldehyd unter Verwendung von Acetanhydrid das erste Azlacton herstellte, dessen Struktur später von **Erlenmeyer**[2] aufgeklärt wurde, sind die ungesättigten Azlactone oder Oxazolinone **1** gut untersucht worden.



1

Zahlreiche Übersichtsartikel[3-8] spiegeln die vielseitige Verwendbarkeit dieser Verbindungsklasse wieder.

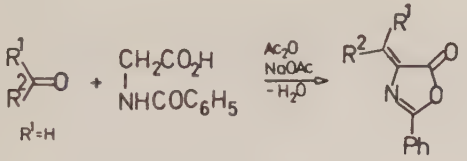
Die Darstellung erfolgt durch Wasserabspaltung aus N-Benzoylaminosäuren **2** und gleichzeitiger Eintopf-Umsetzung des intermediär gebildeten 2-Phenyl-2-oxazolin-5-ons (**3**) mit der zugesetzten Carbonylkomponente.



2 **3**

1.2 Darstellungsverfahren

Die klassische Erlenmeyer'sche Azlactonsynthese wurde in der Vergangenheit abgewandelt und verbessert.

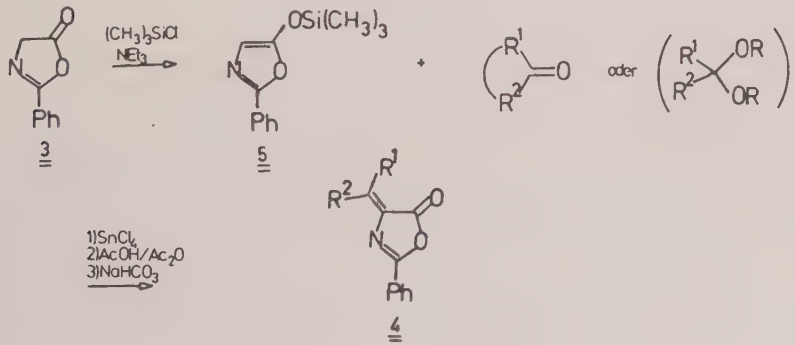


4

Die Synthese des Oxazolinon-Ringsystems erfordert prinzipiell die Cyclisierung von 2-Acylaminosäuren mit Kondensationsmitteln.

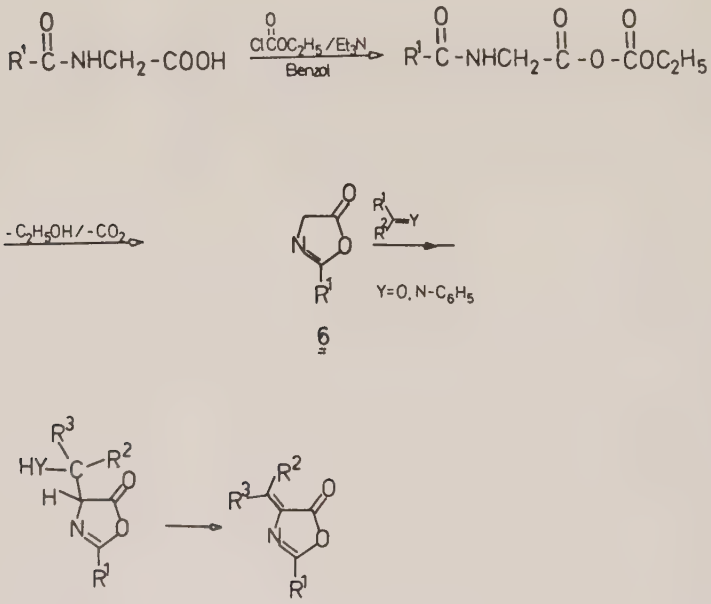
Anstelle von Acetanhydrid und Natriumacetat als Dehydratisierungsmittel[2] wurde Acetanhydrid und Blei-(II)Acetat verwendet[12, 24]. **Rao**[13] beschrieb die Kondensation mit Polyphosphorsäure; das System Schwefeltrioxid/Dimethylformamid wurde von **Baltazzi**[14] verwendet. Weitere Kondensationsmittel sind Perchlorsäure[16, 18] und Carbodiimide.

Eine interessante neue Methode beschreibt **Takagaki**[20]. Er erhält die Azlactone **4** durch Umsetzung von 2-Phenyl-5-(trimethylsilyl)-oxazol (**5**) mit Aldehyden, Ketonen oder Ketalen in Gegenwart von katalytischen Mengen Zinntetrachlorid:



3 5 4

Mukerjee[25, 26] cyclisierte N-Acetylglycin mit Hilfe von Chlorameisensäure-ethylester und Triethylamin und setzte die so erhaltenen 5-Oxazolinone **6** mit Iminen oder Carbonylverbindungen um:

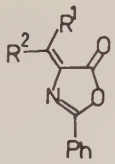


6

Mit all den genannten Verfahren gelang es bisher nicht oder nur in unbefriedigender Ausbeute, unreaktive Ketone als Carbonylkomponente in der Azlactonsynthese einzusetzen. Dieses zu erreichen, sollte ein Ziel der vorliegenden Arbeit sein.

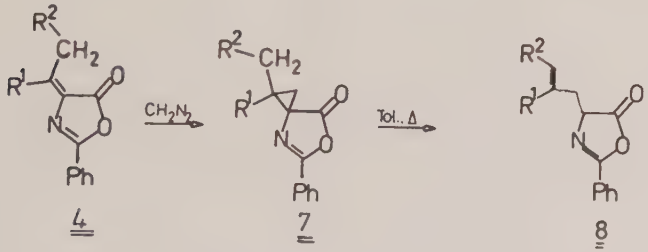
1.3 Problemstellung

Die aus wohlfeilen Carbonylverbindungen und Hippursäure leicht zugänglichen 4-Alkyliden-2-oxazolin-5-one **4** sind interessante Schlüsselverbindungen für weitere Synthesen, wie verschiedene Übersichtsartikel beweisen[3-8].



4

Gober[9] beobachtete bei der Umsetzung von **4** mit Diazomethan und der anschließenden Thermolyse der entstandenen Spiroverbindung **7** eine interessante Umlagerung zu 4-(2-Alken-1-yl)-2-phenyl-2-oxazolin-5-onen **8**:

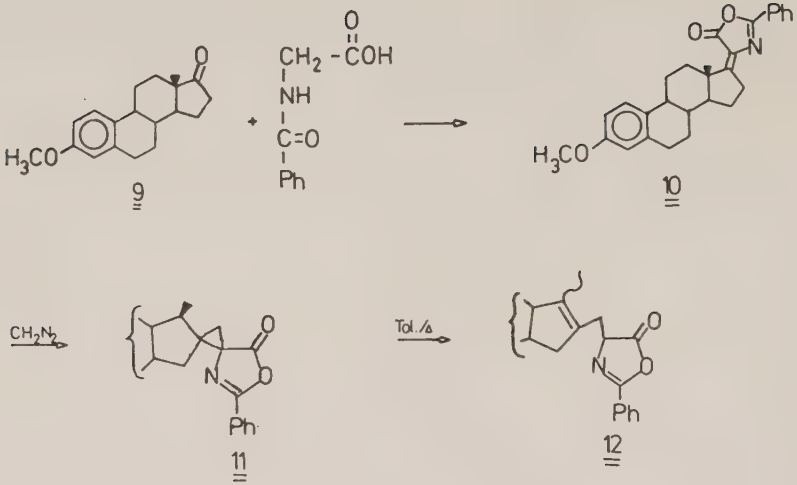


4 **7** **8**

Er untersuchte diese Reaktion nur an einigen wenigen Beispielen.

Unsere Aufgabe sollte es sein, an einem geeigneten Modell die stereochemische Einheitlichkeit dieser Reaktion im Hinblick auf eine Anwendung auf sterisch anspruchsvolle Ketone zu untersuchen. Ziel der Versuche war es, eine Umsetzung von Östronmethylether (**9**) mit Hippursäure zu erreichen, das entstandene Azlacton **10** mit Diazomethan umzusetzen und die Spiroverbindung **11** thermolytisch

zu **12** zu spalten:



Schema 1: Gewünschte Umsetzung des Östronmethylethers **9**

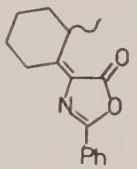
Damit wäre neben einer C1-Kettenverlängerung eine Funktionalität in Form einer Doppelbindung in Ring D des Steroids eingeführt. Der Oxazolring könnte dann zur α-Aminosäure gespalten werden. Er bietet außerdem das synthetische Potential einer Vielzahl von Heterocyclen[5, 19] und würde so den Zugang zu Verbindungen mit einem Steroid-Gerüst, das an einen Heterocyclus gebunden ist, eröffnen.

2. Spezieller Teil

2.1 Erlenmeyer'sche Azlactonsynthese

2.1.1 Überlegungen zur Modellsubstanz

Als geeignete Modellverbindung wurde das 4-(2-Methylcyclohexyliden)-2-phenyl-oxazolin-5-on (**13**) gewählt, das aus Hippursäure und käuflichem 2-Methylcyclohexanon dargestellt werden kann.



13

2-Methylcyclohexanon enthält wie Östronmethylether eine Methylgruppe in 2-Stellung zur Carbonylgruppe, mit deren Hilfe der stereochemische Verlauf der Reaktion geklärt werden könnte.

Zusätzlich sollten auch Versuche mit Cyclopentanon als Ketokomponente durchgeführt werden, um zu prüfen, ob das 5-Ring-Keton unter den angewendeten Bedingungen reagiert.

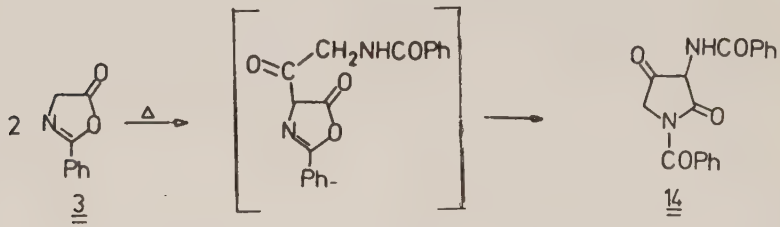
Ferner war zu untersuchen, ob auch natürlich vorkommende Ketone die Reaktion in der gewünschten Weise eingehen.

2.1.1.1 Ketone in der Erlenmeyer'schen Azlactonsynthese

Die ersten Azlactone wurden wie schon erwähnt mit reaktiven aromatischen Aldehyden[1,2] und Hippursäure hergestellt. Schon geringfügig weniger reaktive aliphatische Aldehyde waren nur in schlechten Ausbeuten einsetzbar [8]. Noch weniger reaktiv sind Ketone, da deren Carbonylaktivität durch die induktiven und sterischen Effekte der Substituenten R stark vermindert wird.

In diesem Fall kann eine Konkurrenzreaktion eintreten, in der die Carbonylgruppe des bei der Erlenmeyer-Reaktion postulierten[7,21,23] Zwischenprodukts 2-Phenyl-2-oxazolin-5-on (**3**) mit einem zweiten Molekül kondensiert. **Rügheimer**[10] beobachtete diese Selbstkonden-

sation zum ersten Mal, und **Cornforth**[11] konnte die Struktur der sogenannten "Rügheimer-Verbindung" als 1-Benzoyl-3-benzamido-2,4-pyrrolidon **14** aufklären.



Schema 2: Bildung der Rügheimer-Verbindung

Die Entstehung dieser Verbindung **14** mag eine Erklärung für die schlechten Azlactonausbeuten bei zu geringer Carbonylreaktivität sein.

Es sind nur wenige Beispiele bekannt, in denen so unreaktive Ketone wie z.B. 2-Methylcyclohexanon in der Erlenmeyer-Reaktion mit Erfolg verwendet wurden.

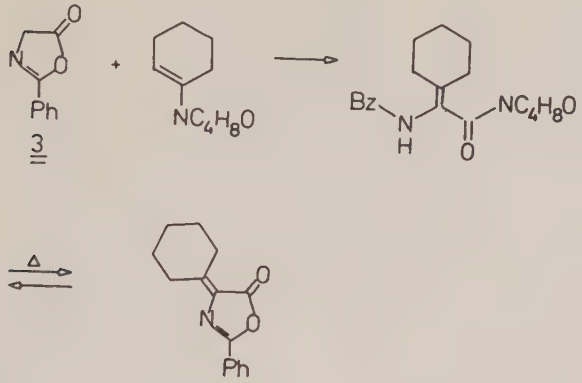
Boekelheide und **Schramm**[29] versuchten vergeblich, sowohl 2-Methylcyclohexanon als auch Cyclopentanon mit Acetanhydrid, Natriumacetat und Hippursäure zu kondensieren. In beiden Fällen isolierten sie lediglich die Rügheimer-Verbindung **14**.

Rao[5,13] schreibt zwar, daß er das von uns gewünschte 4-(2-Methylcyclohexyliden)-2-phenyl-oxazolin-5-on (**13**) mit Polyphosphorsäure als Kondensationsmittel erhalten hat, gibt aber weder genaue Daten noch Ausbeuten an.

Lawson und **Boyd**[28] hingegen erhielten bei der Reaktion von 2-Oxazol-5-onen mit Enaminen nicht die erwarteten Enaminoketone, sondern ein Produkt, das sich bei Pyrolyse als ungesättigtes Oxazolon erwies.

Sie fanden heraus, daß diese Reaktion auch mit anderen Enaminen stattfindet und stellten auf diese Weise unter anderem 4-Cyclopentyliden-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (**15**) aus Hippursäure und 1-Piperidinocyclopentan und 4-(2-Methylcyclohexyliden)-2-phenyl-oxazolin-

5-on aus dem entsprechenden Pyrrolidino-Derivat dar (die Ausbeute wurde nur für 4-(4-Methylcyclohexyliden)-2-phenyl-2-oxazolin-5-on mit 30% für diese Umsetzung angegeben).



Schema 3: Enaminreaktion mit 2-Phenyl-Oxazolonen

Der Nachteil dieser Methode ist, daß das Keton vorher in das extrem feuchtigkeitsempfindliche Enamin überführt werden muß.

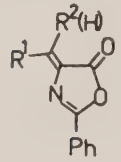
2.1.1.2. Darstellung der Modellsubstanz 4-(2-Methylcyclohexyliden)-2-phenyl-oxazolin-5-on (13)

Durch Erlenmeyer-Reaktion mit doppeltem Überschuß an Keton und Blei(II)-Acetat als Katalysator und 24 h Rückflußkochen gelang es, die gewünschte Modellverbindung **13** herzustellen. Die Ausbeute war wie erwartet gering und betrug 22%.

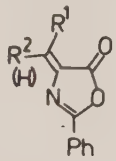
Die Reaktion wurde zunächst aus Kostengründen mit technischem, destilliertem 2-Methylcyclohexanon durchgeführt und ergab nach Säulenchromatographie an Kieselgel einen kristallinen Feststoff mit dem Schmelzpunkt 112-114°C. Im ^{1}H-NMR-Spektrum erschien ein schlecht aufgelöstes Methylgruppen-Dublett bei δ = 0.88 ppm, dessen Integral nicht 3H entsprach, sondern nur 1 H. Diese Erscheinung schien zunächst unerklärlich, bis bei Versuchen mit 2-Methylcyclohexanon der Fa. Aldrich ein Hauptprodukt mit gleichem R_F-Wert, je-

doch um 10°C höherem Schmelzpunkt erhalten wurde. Das ^{1}H-NMR-Spektrum dieser Substanz zeigte bei δ=1.04 ppm ein Methylgruppen-Dublett, das in diesem Fall den erwarteten drei H entsprach. Im Rohspektrum der noch verbliebenen Mutterlauge erschien neben dem Signal bei δ = 1.04 ppm ein weiteres bei 0.88 ppm, dessen Integral ca. 30% bezogen auf das andere Signal betrug.

Bei Durchführung der Erlenmeyer-Reaktion mit Aldehyden und verschieden substituierten Ketonen ist bekannt, daß geometrische Isomere auftreten können, die sich in der räumlichen Stellung der Substituenten an der exocyclischen Doppelbindung bezüglich des Oxazol-Rings voneinander unterscheiden[6,13,27,31].



(Z) oder cis



für $R^1 > R^2$

(E) oder trans

Rao[27] beschreibt für den Fall R_1= Phenyl, R_2= H die (E)-Form als das stabilere, die (Z)-Form hingegen als das labilere Isomer. Das labile Isomer kann durch Rühren in Pyridin in die stabile Form überführt werden[27,31].

Da es sich in dem vorliegenden Fall möglicherweise ebenfalls um geometrische Isomere derselben Verbindung handelt, wurde unter der Annahme, daß diese bislang nur für offenkettige Alkyliden-Azlactone geltende Regel auch für substituierte Cycloalkylidenderivate gilt, die zuerst erhaltene Verbindung **16** 15 min in Pyridin bei Raumtemperatur gerührt und aufgearbeitet.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum der so erhaltenen Verbindung zeigte eine Verschiebung der Methylgruppe nach δ= 1.04 ppm und erwies sich so als identisch mit der zweiten Verbindung **13** (Abb. 1, S. 14).

Die Strukturen konnten anhand dieses Nachweises wie folgt zugeordnet werden:

16 ⇌ 13

Offensichtlich fördern die Verunreinigungen des technischen Methylcyclohexanons die Bildung des instabileren Produktes.

Beim Arbeiten mit 2-Methylcyclohexanon (Aldrich) wurde in keinem der zahlreichen Versuchsansätze beobachtet, daß das instabile Produkt **16** auskristallisierte.

Eine endgültige Aussage vor allem über die Lage der Methylgruppe - axial oder äquatorial - gelang auch nicht mit Hilfe von 400 MHz-NMR-Spektren. (- s. Anhang)

Zur Klärung wurde eine Röntgenstrukturanalyse*) der gut ausgebildeten Kristalle durchgeführt. Sie zeigte, daß sich die Methylgruppe in einer axialen Stellung am Cyclohexanring des Moleküls befindet (Abb. 2). Eine Beschreibung der Analyse und eine Auswahl der Meßdaten befindet sich im Anhang.

---

*) Für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalyse danke ich Frau **P.Woller** in der Abteilung von Prof.Dr.W.Puff, Institut für Anorganische Chemie der Universität Bonn.

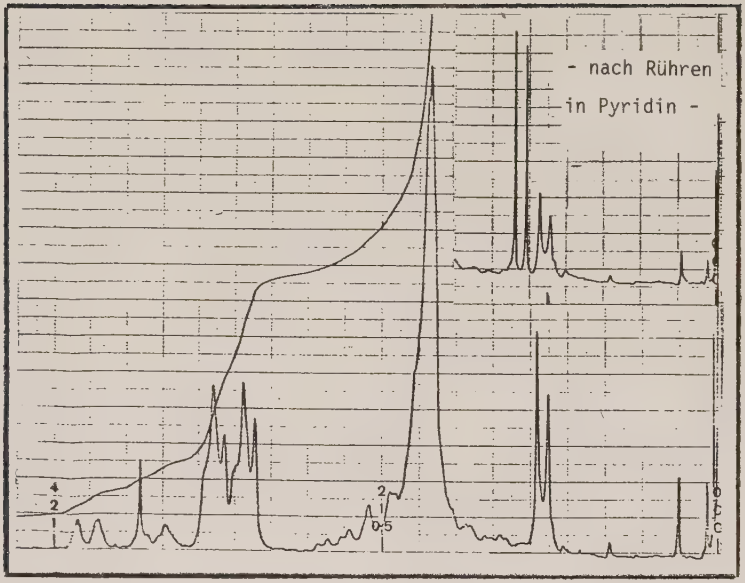


Abb. 1: ^{1}H-NMR-Spektrum (90 MHz) von **16**

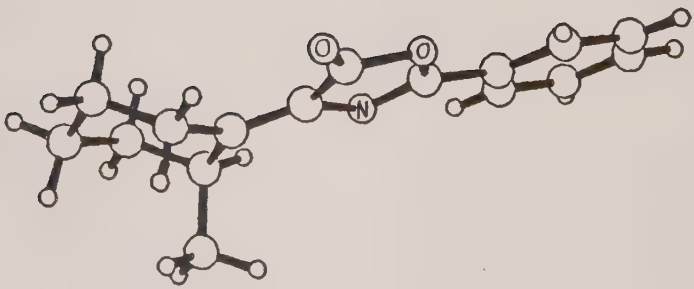
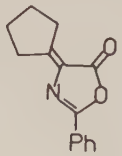


Abb. 2: Räumliche Molekülstruktur von **13**

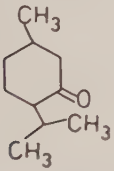
Die Darstellung des 4-Cyclopentyliden-2-phenyl-oxazolin-5-ons (**15**) verlief unter den vorher beschriebenen Bedingungen mit ähnlich niedrigen Ausbeuten.



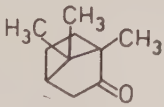
15

2.1.2 Versuche zur Azlacton-Bildung mit komplizierteren Ketonen

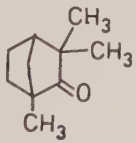
Den in 2.2 beschriebenen Reaktionsbedingungen wurden weitere natürlich vorkommende Ketone, wie Fenchon (**17**), Campher (**18**) und Menthon (**19**) ausgesetzt.



19



18



17

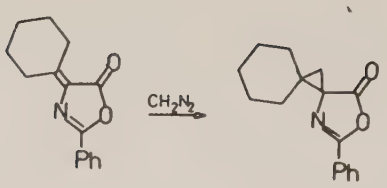
In keinem Fall wurde eine Umsetzung beobachtet, trotz z.T. sehr langer Reaktionsdauer von bis zu 7 Tagen. Es ist anzunehmen, daß die eingesetzten Ketone sterisch zu stark gehindert bzw. infolge induktiver Effekte der nachbarständigen Methylgruppen zu wenig reaktiv sind.

Wie schon fast zu erwarten war, reagierte auch der Östronmethylether **9** überhaupt nicht.

2.1.3 4-Spirocyclopropen-2-oxazolin-5-one von 13 und 15

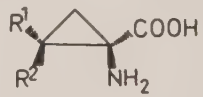
2.1.3.1 Umsetzung von 13 und 15 mit Diazomethan[71)]

Durch Umsetzung von 4-Cyclohexyliden-2-oxazolin-5-on (**20**) mit Diazomethan[71)] erhielt **Gober**[9)] das 4-Spirocyclopropen-2-oxazolin-5-on **21** .



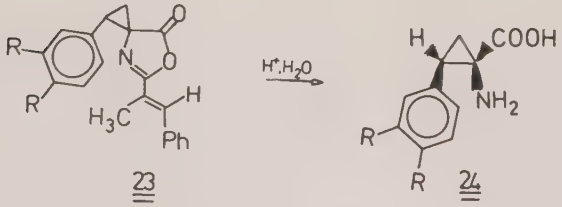
20 21

Ähnliche Spiroverbindungen erhielten **Awad**[32] und **Mustafa**[33] bei der Reaktion von 4-Aryliden-2-oxazolin-5-onen mit Diazomethan in Ether. Diese Spiroverbindungen bieten einen guten Zugang zu den Cyclopropanaminosäuren[35,36] wie z.B. 1-Amino-cyclopropan-1-carbonsäure (ACPA) **22**, die wegen ihrer biologischen Wirksamkeit in den letzten Jahren verstärktes Interesse gefunden haben.



22

Ein weiteres Beispiel stellt die von **Stammer**[35] bei der Synthese von "Cyclopropyl-DOPA" **23** erhaltene Cyclopropanaminosäure **24** dar.

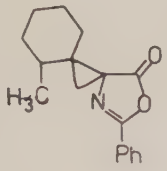


23 24

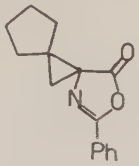
Die Cycloalkylidenazlactone **13** und **15** konnten in nahezu quantitativen Ausbeuten mit etherischer Diazomethanlösung unter Cu-Katalyse in die entsprechenden Spiroverbindungen **25** und **26** umgesetzt werden.

Abhängig von der Angriffsrichtung des Diazomethans können stereoisomere Spiroverbindungen entstehen, bei denen die 6-Ring-Methylgruppe entweder cis oder trans zur Carbonylgruppe steht. Überein-

stimmend mit Beobachtungen von **Burger**[36], **Awad**[32] und **Mustafa**[33] wurde nur eines der beiden möglichen Isomere erhalten.



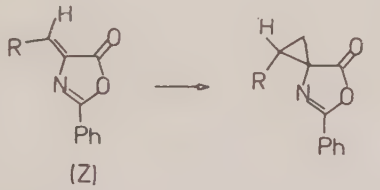
25



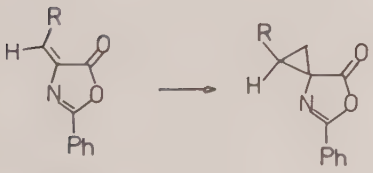
26

Eine genaue Zuordnung der Spiromethylengruppen im ^{1}H-NMR-Spektrum konnte nicht getroffen werden, da ihre Signale im Bereich der Cycloalkyl-Protonen lagen und von ihnen nicht unterschieden werden konnten.

Arenal[38] isolierte aus den beiden (E)- bzw. (Z)-Alkylidenoxazolinonen die beiden stereoisomeren Verbindungen.



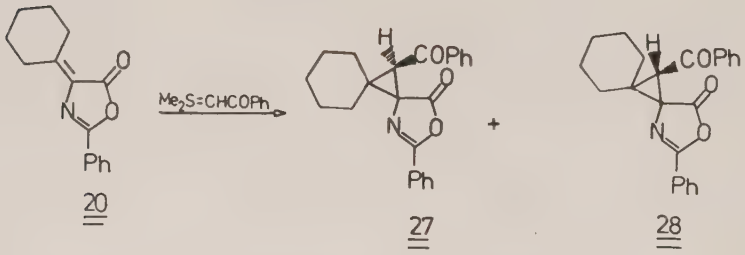
(Z)



(E)

Ein Versuch, das in unserem Fall entstandene instabile Cycloalkylidenoxazolinon **16** mit Diazomethan umzusetzen, ergab ein nicht trennbares Gemisch von Isomeren.

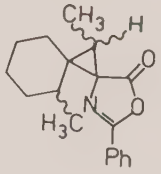
Tsuge[37] untersuchte die Reaktion von 4-Cyclohexyliden-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (**20**) mit Dimethylsulfoniumphenacylid, bei der beide Stereoisomere **27** und **28** entstehen könnten. Aufgrund der NMR-Spektren und mechanistischer Überlegungen ordnete **Tsuge** der erhaltenen Spiroverbindung die Struktur **28** zu.



20 **27** **28**

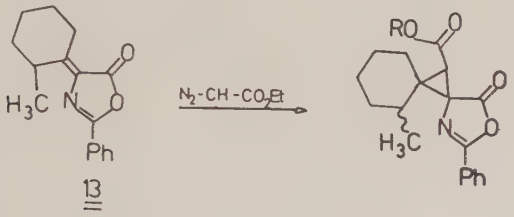
2.1.3.2 Umsetzung von **13** mit Diazoethan

(2-Methylcyclohexyliden)-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (**13**) reagierte bei der Behandlung mit Diazoethan wesentlich langsamer als mit Diazomethan. Außerdem war ein großer Überschuß an etherischer Diazoethanlösung erforderlich. Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigte ein sehr kompliziertes, durch die verschiedenen Isomere verursachtes Aufspaltungsmuster. Eine Trennung der Isomeren war unmöglich.



2.1.3.3 Umsetzungsversuch von 13 mit Diazoessigester

Um eine weitere Funktionalität einzuführen, wurde der Versuch gemacht, eine Spiroverbindung durch Reaktion von **13** mit Diazoessigester herzustellen.



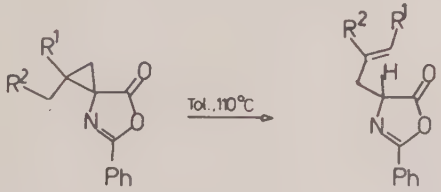
13

Diazoessigester erwies sich jedoch als zu wenig reaktiv. Auch Katalyse mit Rhodiumacetat und längeres Erhitzen brachten nicht den gewünschten Erfolg.

Funktionalitäten sollten also besser über die Methode von **Tsuge**[37] eingeführt werden.

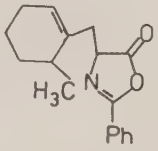
2.1.4 Thermische Umlagerung der 4-Spirocyclopropan-2-oxazolin-5-one 25 und 26

Gober[9] untersuchte das Thermolyseverhalten der 4-Spirocyclopropan-2-oxazolinone bei verschiedenen Temperaturen, und beobachtete bei 110°C die quantitative Entstehung von Verbindungen, die er als 4-(2-Alken-1-yl)-2-phenyl-2-oxazolin-5-one **29** identifizierte.



29

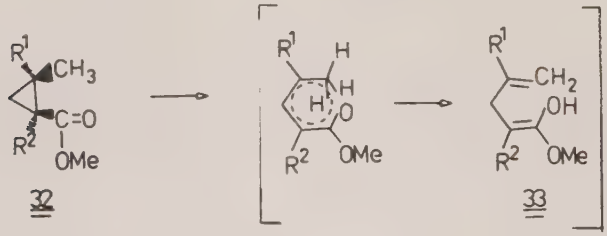
Die Verbindungen **25** und **26** wurden von uns ebenfalls in Toluol refluxiert. **25** ergab quantitativ das umgelagerte 4-(6-Methyl-1-cyclohexenyl)methyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (**30**), während die Umlagerung von **26** trotz mehrfacher Wiederholung nur zu einem öligen Produktgemisch führte, dessen Spektrum kein einheitliches Bild erbrachte.



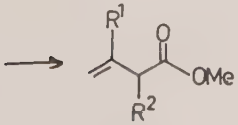
30

Das ^{1}H-NMR-Spektrum der Verbindung **30** zeigte die typische Dublettaufspaltung der Methyl-Gruppe, so daß die Methylgruppe nicht an der Doppelbindung sitzen kann. Isomere wurden nicht beobachtet.

Ähnliche Umlagerungen sind von **McGreer** und **Chiu**[39] bei ihren Untersuchungen über das thermische Verhalten von cis-2-Alkyl-cyclopropancarbonsäureestern **32** beobachtet worden.



32 33

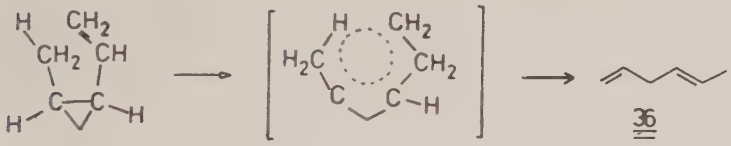


34

Die Autoren fanden, daß die Umlagerung zu den ungesättigten Carbonsäureestern **34** über einen sechsgliedrigen Übergangszustand in einer monomolekularen Reaktion erster Ordnung verläuft. Der cis-ständige Substituent in 2-Stellung des Cyclopropanrings überträgt hierbei ein H-Atom auf den Carbonylsauerstoff. Das intermediär gebildete Enol **33** lagert sich dann in die stabile Carbonylform **34** um.

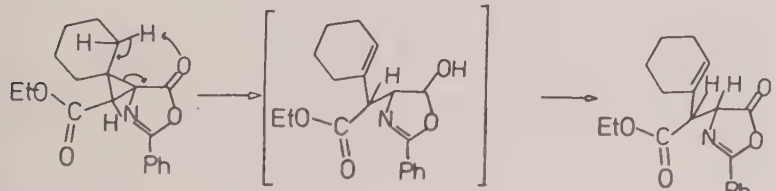
Enthält der Substituent ein sekundäres C-Atom, so sind prinzipiell zwei Alkene möglich, allerdings sagen die Autoren, daß stets dasjenige H-Atom übertragen wird, das zum stabileren trans-Alken führt.

Ebenfalls einen sechsgliedrigen Übergangszustand postulieren **Ellis** und **Frey**[40] bei der thermischen Umlagerung von 1-Methyl-2-vinylcyclopropan (**35**) zum 1,4-Hexadien (**36**).



35 36

Tsuge und Mitarbeiter[37] unterwarfen ihre weiter vorn beschriebene Spiroverbindungen **28** der Thermolyse in Xylol und erhielten die 4-(1-Cyclohexenyl-ethoxycarbonylmethyl)-2-phenyl-2-oxazolin-5-one (37).



28 37

Die Tatsache, daß im Fall der Verbindung **25** nur ein Produkt **30** erhalten wird, ist ebenfalls mit einem cyclischen Mechanismus vereinbar.

2.2 Versuche, die gehinderten Cycloalkylidenazlactone auf andere Weise herzustellen

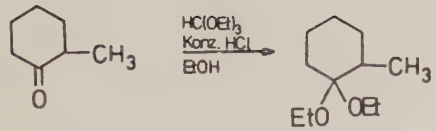
Wie die vorausgegangenen Untersuchungen zeigten, ist die klassische Erlenmeyer-Reaktion wenig oder gar nicht geeignet, um sterisch anspruchsvolle Ketone mit Hippursäure zu kondensieren. Das mag einerseits an der zu geringen Carbonylaktivität des Ketons liegen, zum anderen aber an der zu geringen Nucleophilie des intermediär gebildeten 2-Phenyl-oxazolinon-Anions.

Da die Hippursäure im Vergleich zu den Ketonen die wohlfeilere Verbindung ist, lag es näher, die Nucleophilie des 2-Phenyl-oxazolinon-Anions zu verstärken, statt die Carbonylreaktivität der Ketone zu erhöhen.

2.2.1 Darstellung von 4-(2-Methylcyclohexenyl)-oxazolin-5-on nach **Takagaki** [20]

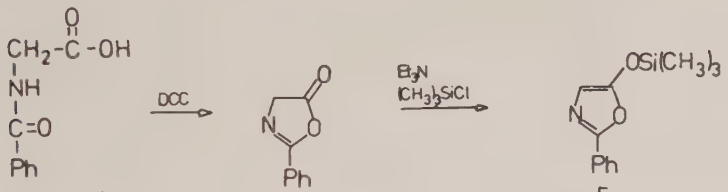
Wie schon in Kapitel 1.2 erwähnt, gelang es **Takagaki** und Mitarbeitern[20], die Azlactone von einigen Ketonen wie Aceton und Cyclopentanon in befriedigenden Ausbeuten zu synthetisieren. Sie benutzten die von **Mukaiyama**[41,42] erarbeitete Methode, C-C-Verknüpfungen von Acetalen mit Silylenolethern unter Verwendung der Lewis-Säuren Titantetrachlorid oder Zinntetrachlorid zu erreichen. $TiCl_4$ besitzt eine starke Affinität zu organischen Sauerstoffverbindungen und darüber hinaus eine starke wasserabspaltende Wirkung. Mit Hilfe dieses Katalysators erreichte er die gewünschte Reaktion häufig unter sehr milden Bedingungen.

2-Methylcyclohexanon wurde unter den üblichen Bedingungen mit Ameisensäureorthoester in das Acetal **38** überführt.



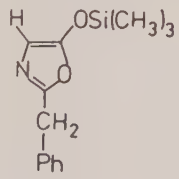
38

Das 2-Phenyl-5-trimethylsilyloxyoxazol (**5**) wurde aus Hippursäure via 2-Phenyloxazolin-5-on (**3**) nach **Takagaki**[20] bzw. **Hoppe**[44] dargestellt.



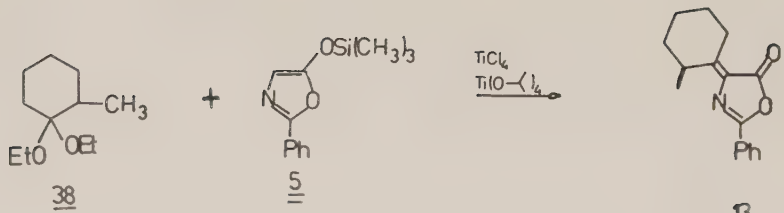
3 5

Die Verwendung des 5-Trimethyl-silyloxyoxazols **39** als potentielles Glycin-Anion wurde bereits von **Hoppe**[44] beschrieben.



39

Umsetzung des Acetals **38** mit dem Silylenolether **5** unter den von **Mukaiyama**[41,42] angegebenen Bedingungen lieferte in geringer Ausbeute von 12% nach Chromatographie an Kieselgel das gewünschte 4-(2-Methylcyclohexyliden)-2-oxazolin-5-on (**13**).

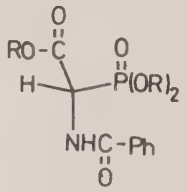


38 + 5 → 13

Auffälligerweise entsteht nur das stabile (Z)-Isomer, wie durch Vergleich der ^{1}H-NMR-Spektren und der Schmelzpunkte zweifelsfrei geklärt werden konnte. Ursache ist möglicherweise auch hier der Chelateffekt der Lewis-Säure Titantetrachlorid, der von **Reetz**[68] bei der C-C-Verknüpfung von Silylenolethern mit Alkoxyaldehyden beobachtet wurde. In Anbetracht der unbefriedigenden Ausbeute und der Mehrstufigkeit der Synthese wurde auf die Optimierung sowie auf die Anwendung dieser Synthese auf den Östronmethylether verzichtet.

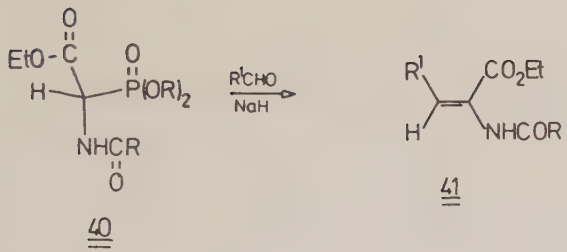
2.2.2 Versuche zur C-C-Verknüpfung von 2-Acylamino-2-(dialkylphosphoryl)essigester mit 2-Methylcyclohexanon

Ein vielversprechender Synthesebaustein wurde von **Steglich** und **Kober**[47] mit den 2-Acylamino-2-(dialkylphosphoryl)essigestern **40** gefunden.



40

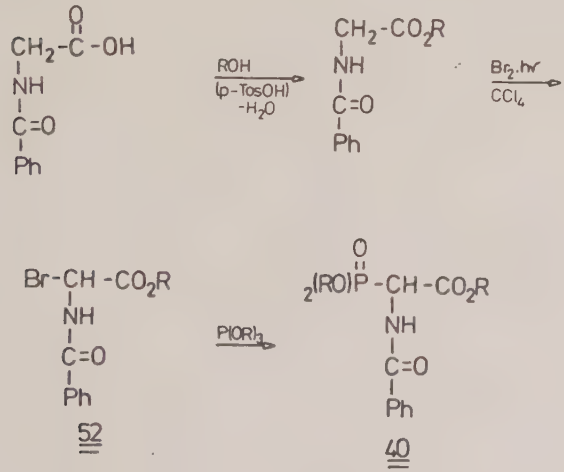
Es gelang **Kober**[45] gleichzeitig mit **Schmidt**[46], in einer Art Wittig-Horner-Reaktion[49] die Phosphonsäureester **40** mit Aldehyden zu N-Acyl-2,3-dehydroaminosäureestern **41** zu verknüpfen.



40 41

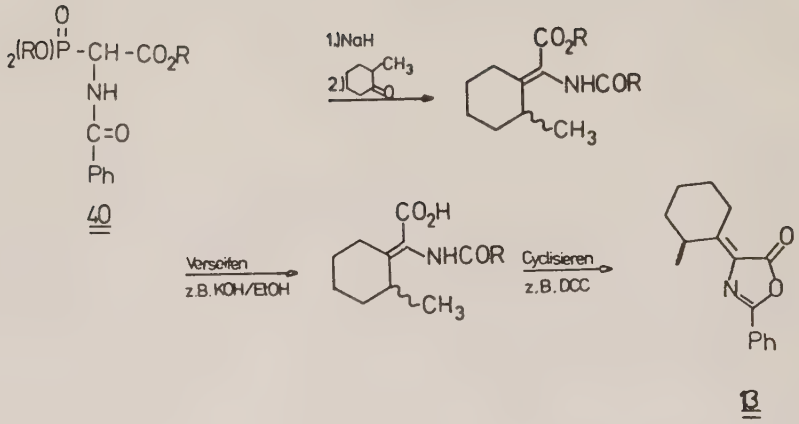
Uns erschien es möglich, diese Reaktion auch auf Ketone zu übertragen. Um die gewünschten Azlactone zu erhalten, ergeben sich folgende Synthesemöglichkeiten, die der Übersichtlichkeit halber in Schema 4 aufgeführt sind.

Die benötigten Phosphonsäureester **40** wurden nach **Kober**[45] wie folgt dargestellt:

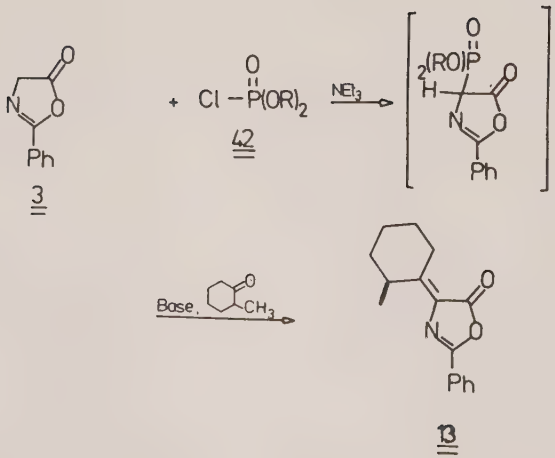


52 40

- Weg a



- Weg b



Schema 4: Syntheseplanung mit Phosponestern

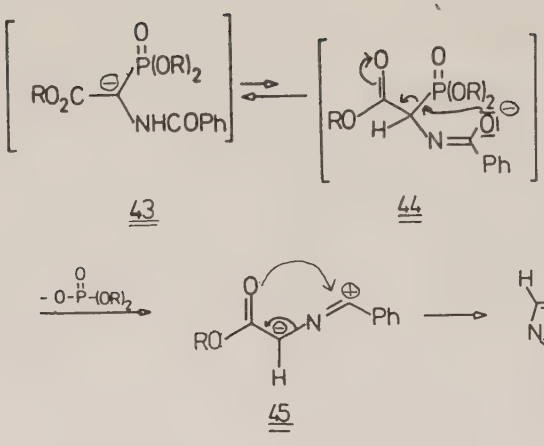
2.2.2.1 Weg a: Umsetzung von 2-Acylamino-2-(dimethylphosphoryl)-essigsäuremethylester mit 2-Methylcyclohexanon.

Analog den Arbeiten von **Kober**[45] wurden 10 mmol Phosphonsäureester **40** zu einer Suspension von 11 mmol Natriumhydrid in 10 ml abs. THF (bzw. abs. Diglyme, um die Temperatur höher wählen zu können) gegeben. Man beobachtet eine H_2-Entwicklung, und das Auftreten einer gelben Farbe bezeugt das Auftreten des Anions von **40**. Unter N_2-Schutzgasatmosphäre wurden 10 mmol 2-Methylcyclohexanon, gelöst in THF bzw. Diglyme, hinzugespritzt und die Reaktionsmischung wurde solange erhitzt, bis im Dünnschichtchromatogramm kein Phosphonsäureester mehr zu sehen war. Nach Aufarbeiten des nun roten Reaktionsgemisches ließ sich dünnschichtchromatographisch erkennen, daß hauptsächlich ein Produkt mittlerer Polarität in ungefähr 50% Ausbeute entstanden war. Nach Reinigung über eine Filtriersäule mit Kieselgel/Methylenchlorid wurde das Produkt spektroskopisch untersucht. Aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum ging hervor, daß die gewünschte C-C-Verknüpfung nicht erreicht worden war. Neben einigen Verunreinigungen, u.a. von nicht umgesetzten Methylcyclohexanon und Phosphonester, war ein 5H entsprechendes Aromatenmultiplett zu erkennen, außerdem ein Ester-Methylsignal bei δ = 4.35 und ein Singulett von einem H bei δ = 6.2. Die hohe Verschiebung des letzten Signals deutet an, daß es sich um ein H an einer Doppelbindung, u.U. auch um ein aromatisches H handeln könnte.

Ein Vergleich mit Spektren des Oxazols **46**, das später noch beschrieben wird, brachte eine überraschende Erkenntnis. Offensichtlich hatte der Phosphonester **41** in einer Selbstkondensation zu einem Oxazol cyclisiert. Das Signal bei δ = 6.2 ppm entspricht dem für ein aromatisches Oxazol-H zu erwartenden Wert.

Das Anion **43** steht im Gleichgewicht mit dem Amidanion **44**, das durch intramolekulare Substitution den Phosphonylrest übernimmt. Nach Spaltung der P-O-C-Bindung cyclisiert dann das intermediär entstehende Ylid **45** unter 1,5-dipolarem Ringschluß zum Oxazol **46**.

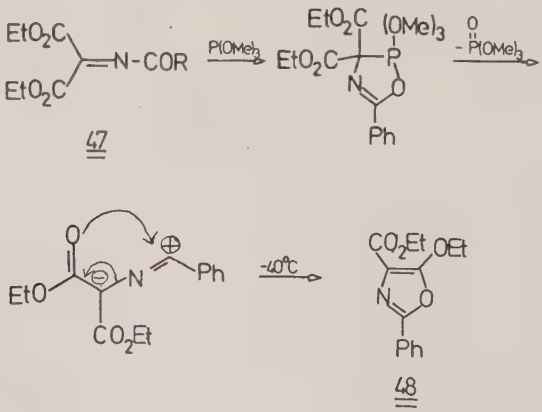
Der Reaktionsverlauf kann daher wie folgt verstanden werden:



43 44

45 46

Ein ähnlicher Reaktionsmechanismus wurde von **Kober**[45] im Zusammenhang mit Untersuchungen über die N/C-Phosphorylierung und Oxazolbildung aus 2-Acylamino-2-brommalonestern angenommen. Er stellte fest, daß bei der Umsetzung von Benzoyliminomalonestern **47** mit Trimethylphosphit bereits nach kurzer Zeit das Oxazol **48** entsteht unter Abspaltung von Trimethylphosphat.



47

48

Unsere Feststellung, daß die Horner-Wittig-Reaktion mit 2-Acylamino-2-(dialkylphosphoryl)essigester und 2-Methylcyclohexanon nicht abläuft, deckt sich mit Beobachtungen von **Schmidt**[46,48], der kürzlich berichtete, daß Ketone wie Aceton, Acetophenon und Cyclohexanon nicht reagieren. Er fand allerdings nicht die von uns beobachtete Oxazol-Bildung. Da Weg a) nicht zum Ziel führte, wurden keine weiteren Versuche in dieser Richtung durchgeführt.

2.2.2.2 Weg b: Phosphorylierung des Oxazolinons **3** und Umsetzung *in situ* mit 2-Methylcyclohexanon.

10 mmol der mit DCC cyclisierten Hippursäure **3** wurden in 10 ml absolutem THF gelöst und unter Argon-Schutzgas mit 10 mmol Triethylamin versetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde 0.5 ml Pyridin hinzugefügt, das ausgefallene Triethylammoniumchlorid unter Argon abfiltriert und die Reaktionsmischung mit 10 mmol 2-Methylcyclohexanon und nochmals 4 mmol Triethylamin weitere 2 h gerührt.

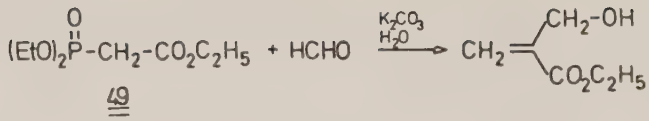
Aufgrund des Dünnschichtchromatogramms waren mehrere Produkte, darunter eine Spur einer wenig polaren Substanz, die der gewünschten Verbindung nach Dünnschichtvergleich entsprach, entstanden.

Eines der anderen Produkte war stark polar und ist wahrscheinlich mit dem Rügheimer-Produkt identisch. Weder stärkeres Erhitzen noch Kühlen des Reaktionsgemisches führte zu einem besseren Ergebnis. Das gewünschte Produkt entstand nur in verschwindend geringer Menge, während die Bildung des Rügheimer-Produktes durch Erhitzen gefördert wurde. Diese Beobachtung spricht dafür, daß das Phosphorsäureesterchlorid (**42**) nur zu einem kleinen Teil das Oxazolinon **3** angreift und das nicht abreagierte Oxazolinon sich bei längerer Behandlung mit Basen zur Rügheimer-Verbindung **14** umsetzt.

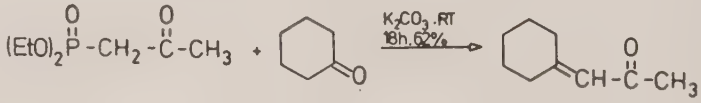
Auch dieser Weg war also nicht von Erfolg gekrönt und wurde aufgegeben.

2.2.2.3 Wittig-Horner-Reaktion in heterogenem Medium nach **Villieras**[51]

Villieras[51] beschreibt die Reaktion von Diethylphosphonoacetat **49** mit wässrigem Formaldehyd unter heterogenen Bedingungen.



Er benutzte als Base Kaliumcarbonat bzw. Kaliumhydrogencarbonat und arbeitet in Abwesenheit von organischen Lösungsmitteln. Er berichtet von excellenten Ausbeuten mit Aldehyden und von niedrigeren Ausbeuten mit weniger reaktiven Ketonen. Immerhin gelang es ihm in 62% Ausbeute, Cyclohexanon an Diethyl-2-oxoalkanphosphonate zu koppeln.

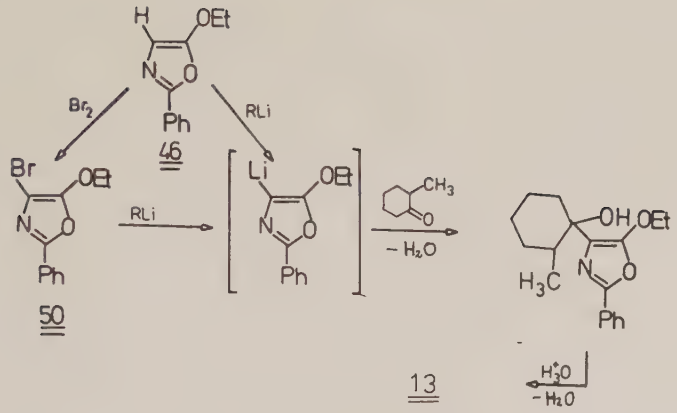


Die Anwendung seiner Reaktionsbedingungen auf die Reaktion zwischen dem Phosphonester **40** und Methylcyclohexanon erbrachte kein Ergebnis. Beide Edukte wurden wieder zurückgewonnen.

Offensichtlich ist das Anion des Phosphonesters derartig stabilisiert und das Keton andererseits so inaktiv, daß die Reaktion in der gewünschten Form nicht stattfinden kann.

2.2.3 Metallierungsversuche an 5-Ethoxy-2-phenyl-oxazol(**46**) und Umsetzung mit 2-Methylcyclohexanon

Eine andere Möglichkeit, die Reaktivität des Oxazols zu erhöhen, ist die Metallierung des aromatischen 5-Ethoxy-phenyl-oxazols (**46**) und dessen anschließende Umsetzung mit Ketonen, wie in Schema 5 dargestellt.



Schema 5: Geplante Metallierung von **46** und Umsetzung mit Methylcyclohexanon

Zunächst sollte versucht werden, das Oxazol **46** direkt zu metallieren. Eine zweite Möglichkeit ist der Umweg über einen Halogen-Metall-Austausch. Dazu müßte das Oxazol **46** zunächst in 3-Stellung bromiert werden und das Brom anschließend gegen Metall ausgetauscht werden (s. Abschnitt 3.3.2).

2.2.3.1 Darstellung von 5-Ethoxy-2-phenyl-oxazol (**46**)

Das 5-Ethoxy-2-phenyl-oxazol(**46**) ist bereits in der Literatur beschrieben, wonach es aus Hippursäureethylester und P_4O_{10} oder PCl_5 in Ausbeuten von ungefähr 30-40% dargestellt werden kann. Eigene Versuche mit diesen Cyclisierungsmitteln konnten die beschriebenen schlechten Ausbeuten nur bestätigen.

Da im Arbeitskreis **Steglich** schon einige Arbeiten zur Cyclisierung von N-Acylaminosäureestern durchgeführt worden sind[54,55,56], haben wir uns die vorliegenden Erfahrungen zu Nutze gemacht.

Prinzipiell muß bei der Darstellung der Alkoxyoxazole aus Hippursäureestern Wasser abgespalten werden. Dazu wurden neben P_4O_{10} und PCl_5 zahlreiche dehydratisierende Systeme beschrieben, von denen

sich $Ph_3P/C_2Cl_6/NEt_3$[52,53] und $COCl_2/NEt_3$[59] größter Beliebtheit erfreuen.

Engel[56] fand, daß die Cyclisierung von N-Acylaminosäureestern in $COCl_2/NEt_3$ gute Ergebnisse liefert, wenn Triethylamin in 25fachem Überschuß eingesetzt wird. Die hohe Basenkonzentration im polaren Acetonitril erleichtert die Ablösung des Protons. Als Nebenprodukt bildet sich aus $COCl_2$ und NEt_3 N,N-Diethylcarbamoylchlorid[60,61], das sich bei der Aufarbeitung durch Rühren mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung entfernen läßt. Die Ausbeute an **46** war nach dieser Methode nur gering, deshalb wurde auch auf Grund besserer Handhabung das Cyclisierungssystem $Ph_3P/C_2Cl_6/NEt_3$ bevorzugt.

Im Dreikomponentensystem der **Appel**-Methode[52,53] ist das wirksame Agens das in einer komplexen Reaktionsfolge aus Triphenylphosphan und Hexachlorethan entstehende Dichlorphosphoran[52,53]. Die besten Ergebnisse in diesem System erzielt man in einer Variante nach **Klein**[54], die N-Acylaminosäureester zusammen mit Ph_3P, NEt_3 und C_2Cl_6 in Acetonitril löste und in einem gut verschließbaren Gefäß (Druckflasche) für ca. 20 min auf 90-100°C erhitzte.

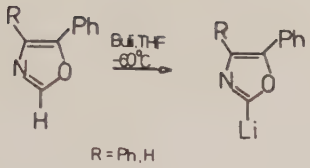
Eine Umkristallisation des entstandenen Produkts ist nicht möglich, da es als zähes Öl anfällt. Zur Abtrennung von Triphenylphosphinoxid muß über Kieselgel mit Laufmittel CCl_4/Aceton (60:40) chromatographiert werden.

Das in 90% Ausbeute entstandene gelbe Öl wurde NMR-spektroskopisch untersucht und zeigte ein Signal bei δ = 6.2 ppm, das dem erwarteten Wert für das aromatische Oxazol-H entspricht (s. auch Kap. 3.2.1).

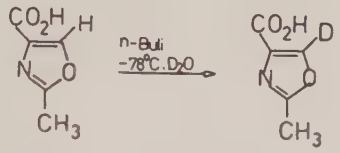
2.2.3.2 Metallierungsversuche am Oxazol **46**

Metallierungen von Oxazolen wurden in der Literatur mehrfach beschrieben. So metallierten **Schöllkopf**[69] und Mitarbeiter Oxazole in 2-Stellung.

Eine Metallierung in 4-Stellung wurde nicht beobachtet, da das konkurrierende H in 2-Stellung acider ist.



Meyers[70] versuchte,das Oxazol **51** an der Methylgruppe zu metallieren, erhielt jedoch nach Quenchen mit D_2O das unerwünschte Produkt **52**.



51 52

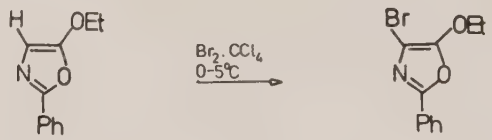
Das deuterierte Oxazol **52** erwies sich bei erneuter Umsetzung mit t-BuLi, elektrophilem Angriff mit Methyljodid und anschließender wässriger Aufarbeitung als zu wenig nucleophil und ergab in 90% Ausbeute das Edukt **51** zurück.

Unsere Versuche, das 2-Phenyl-5-ethoxyoxazol(**46**)in 4-Stellung zu metallieren, verliefen erfolglos. Neben unumgesetztem Edukt ergaben Reaktionen mit LDA, n-BuLi, oder t-BuLi ein komplexes Gemisch verschiedener Produkte. Möglicherweise konkurrieren die aromatischen Protonen mit dem H in 4-Stellung.

Die Einführung eines Halogens in 4-Stellung und anschließender Halogen-Metall-Austausch könnten die Reaktionsrichtung eindeutiger machen.

2.2.3.3 Bromierung des 5-Ethoxy-2-phenyl-oxazols (**46**)

Die Bromierung von **46** wurde durch Zutropfen von Brom in CCl_4[62] bei o-5°C durchgeführt. Nach 2 h Rühren und wäßriger Aufarbeitung erhielt man ohne Probleme das 4-Bromo-5-ethoxy-2-phenyloxazol (**50**) in einer Rohausbeute von 84%.

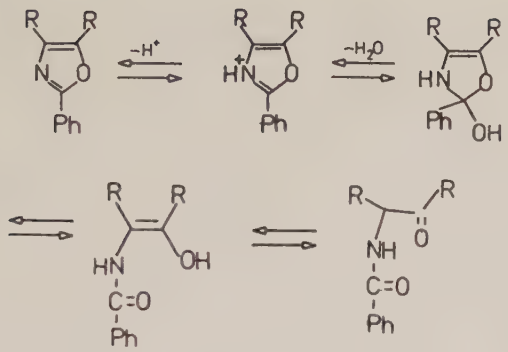


46 **50**

Um Reaktionsprodukte abzutrennen, wurde das entstandene rote Öl unter vermindertem Druck destilliert. Da es sich dabei unter starker Rauchentwicklung zersetzte, wurde eine chromatographische Reinigung über Kieselgel mit Methylenchlorid als Eluens durchgeführt. Sie ergab zwar das gewünschte 4-Bromo-5-ethoxy-2-phenyloxazol (**50**), jedoch ging die Reinausbeute auf 21% zurück, da in der Säule eine partielle Zersetzung eintrat.

Vermutlich wird der Oxazol-Ring durch die bei der Aufarbeitung entstehende und nicht schnell genug neutralisierte HBr geöffnet.

Ein Säureangriff auf das Oxazol wird von **Turchi**[63] wie folgt beschrieben.

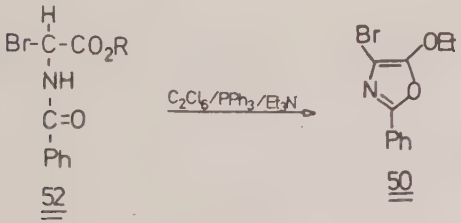


Das hier beschriebene Endprodukt konnte allerdings aus dem komplexen Zersetzungsgemisch nicht isoliert werden.

Auch **Gompper**[66/67] et al. hatten Schwierigkeiten bei der Halogenierung von Oxazolen, da sie unter den erforderlichen Reaktionsbedingungen nur wenig stabil sind.

Cornforth[3] beschreibt die Bildung von **50** aus **46** mit N-Bromacetamid in 35% Ausbeute. Diese Methode wurde hier nicht angewendet.

Ein Schritt der oben angegebenen Synthese könnte eingespart werden, indem der vorher beschriebene 2-Acylamino-2-bromessigester **52** direkt zum Oxazol cyclisiert wird. Als Cyclisierungsmethode wurde die Methode nach **Appel**[52,53] gewählt.



Unter diesen Bedingungen wird allerdings aus **52** direkt HBr eliminiert. Das cyclisierte bromierte Produkt **50** konnte so nicht erhalten werden.

2.2.3.4 Halogen-Metallaustausch-Versuche mit 4-Bromo-5-ethoxy-2-phenyloxazol (**50**)

Unter Variation der Reaktionsbedingungen wurde versucht, **50** einem Halogen-Metall-Austausch zu unterwerfen.

a) 0.3 mmol **50** in 10 ml abs. THF wurde auf -78°C gekühlt und unter Schutzgas mit 0.33 mmol n-BuLi versetzt. Die Lösung färbte sich rot. Nach Aufwärmen auf 0°C wurde erneut auf -78°C gekühlt und 0.35 mmol 2-Methylcyclohexanon hinzugespritzt. Nach 2 h Rühren und Aufwärmen auf Raumtemperatur wurde wäßrig aufgearbeitet. Das komplexe Reaktionsgemisch enthielt laut Dünnschichtchromatogramm u.a. Oxazolinon **46** und Oxazol **50** neben unumgesetztem Methylcyclohexanon.

b) Umsetzung in Ether statt THF brachte ebenfalls nicht das gewünschte Ergebnis.

c) Zusatz von HMPT oder TMEDA ergab keine Verbesserung.

d) Der Ersatz von n-BuLi durch t-BuLi führte ebenfalls nicht zur Reaktion.

Um zu prüfen, ob überhaupt ein Austausch von Halogen gegen Lithium stattfindet, wurde nach der Zugabe des n-BuLi und einer Stunde Rühren die Reaktionsmischung mit D_2O gequencht. Das Spektrum des erhaltenen Gemisches ließ sich nicht befriedigend interpretieren.

Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit denen von **Cornforth**[3], der ebenfalls bei **50** keinen Austausch von Brom gegen Lithium oder Magnesium erzielte.

Als Ursache für den mißlungenen Austausch nehmen wir an, daß das Halogen und die beiden o-ständigen Aromatenwasserstoffatome in ihrer Reaktivität konkurrieren und das Lithium leichter Wasserstoff als Halogen substituiert.

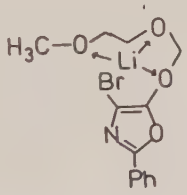
Eine bessere Reaktionsführung könnte erreicht werden, wenn die Substitution des Halogens durch Lithium durch intramolekulare Komplexierung des Metalls mit einem Heteroatom unterstützt wird. Eine andere Möglichkeit, vor allem den unerwünschten Aromateneinfluß zu unterbinden, wäre der Ersatz des Aromaten durch eine t-Butyl-Gruppierung, in der die Wasserstoffatome nicht acide sind.

2.2.3.5 Versuche mit Hippursäure-MEM-ester **53**

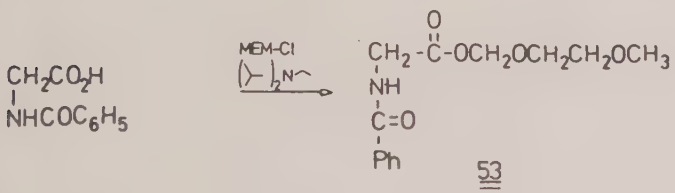
2.2.3.5.1 Darstellung des Hippursäure-MEM-esters **53**

Als eine für die Lithium-Übertragung gut geeignete Seitenkette erschien uns der von **Corey**[65] als Schutzgruppe besonders in der Brefeldin A-Synthese verwendete Methoxyethoxymethylrest (MEM-Rest). Bislang wurde er als Schutzgruppe für Alkohole eingesetzt.

Mehrere Sauerstoffatome in der Kette sollten dafür sorgen, das Lithium temporär an sich zu binden und auf die gewünschte Stellung zu übertragen.



Analog einer Vorschrift von **Corey**[65] wurde Hippursäure mit Methoxyethoxymethylchlorid verestert. In 82% Ausbeute und NMR-reiner Form erhielten wir den Hippursäureester **53**.



53

2.2.3.5.2 Cyclisierungsversuche am Ester **53**

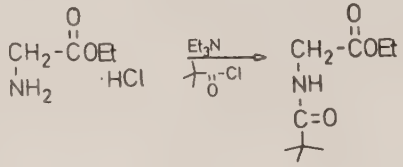
53 wurde den verschiedenen schon genannten Cyclisierungsbedingungen für Acylaminosäureester unterworfen. Keine der angegebenen Cyclisierungsreaktionen führte zum Ziel. Neben einer Vielzahl von Nebenprodukten war meist ein Großteil der Edukte noch vorhanden.

Damit führte der Weg der seitenkettenunterstützten Lithierung nicht zum Erfolg und wurde nicht weiter verfolgt.

2.2.3.6 Versuche mit N-Pivaloylglycin-ethylester (**54**)

2.2.3.6.1 Darstellung des N-Pivaloylglycin-ethylesters (**54**)

Glycin-ethylester wurde mit Pivaloylchlorid mit Et_3N als Base acyliert. In 89% Ausbeute wurde der N-Pivaloylglycin-ethylester (**54**) erhalten.



54

2.2.3.6.2 Cyclisierungsversuche am Ester (**54**)

Ebenso wie der Hippursäure-MEM-Ester wurden auf den N-Pivaloylglycin-ethylester verschiedene Cyclisierungsbedingungen angewandt. Einzig bei der Cyclisierung mit P_4O_{10} entstand das gewünschte Produkt in ca. 5% Ausbeute; im ^{1}H-NMR-Spektrum war das erwartete Signal bei δ = 6.2 ppm zu erkennen. Wegen der minimalen Ausbeute, die auch durch weitere Versuche nicht verbessert werden konnte, wurde auch dieser Weg nicht weiter beschritten.

2.3 Zwischenbilanz

In den beschriebenen Versuchen wurden Möglichkeiten untersucht, die Erlenmeyer-Reaktion mit Hippursäure und unreaktiven Ketonen zu verbessern, sie auf bisher nicht eingesetzte Ketone auszudehnen bzw. sie durch andere Methoden der C -C -Verknüpfung zu ersetzen.

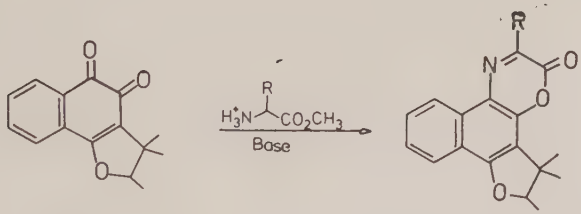
Es zeigte sich, daß die gewünschte C-C-Verknüpfung in 4-Stellung der cyclisierten Hippursäure **3** auch mit modernen Methoden wie Organo-Metall-Chemie oder Wittig-Horner-Chemie bislang nicht erzwungen werden kann.

B. Benzoxazinone und Benzoxazole

3. Allgemeiner Teil

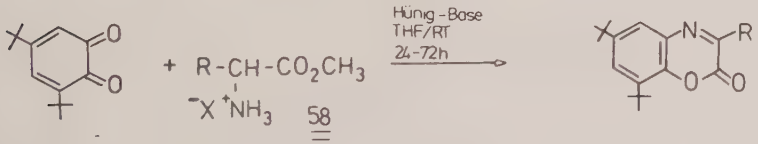
3.1 Einleitung und Problemstellung

Jendrzejwski[72] erhielt bei der Umsetzung von Dunnion **55** mit Aminosäuremethylestern auffällig fluoreszierende Produkte. Ihre spektroskopische Untersuchung ergab, daß dabei Kondensation unter Verlust von Wasser und Methanol zu den 1,4-Oxazinonen **56** eingetreten ist.



55 56

Eine Übertragung dieser Reaktion auf die Reaktion von 3,5-Di-t-butyl-1,2-benzochinon (**57**) mit Aminosäureestern **58** gelang in guten Ausbeuten im Fall einfacher aliphatischer Aminosäureester.

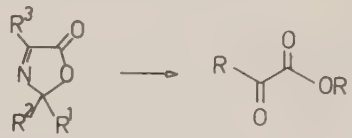


57 58 66

R = -CH3, -C2H5, -i-C3H7, -C6H5

Das synthetische Potential dieser Reaktion sollte im zweiten Teil der Dissertation untersucht werden.

Ebenso wie die aus Aminosäuren hergestellten 3-Oxazolin-5-one **59** sind die Benzoxazinone **66** Ketosäureäquivalente[73].



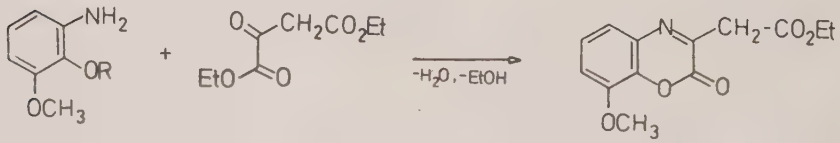
59

Durch Ausbildung eines Anions am aciden Rest R der Benzoxazinone und anschließendem elektrophilen Angriff wären verzweigte α-Ketosäuren zugänglich. Bromierung des Restes R eröffnet verschiedene Reaktionsmöglichkeiten. Interessant war ferner, die Reaktion des o-Chinons **57** mit weiteren Aminkomponenten zu studieren (Schema 6).

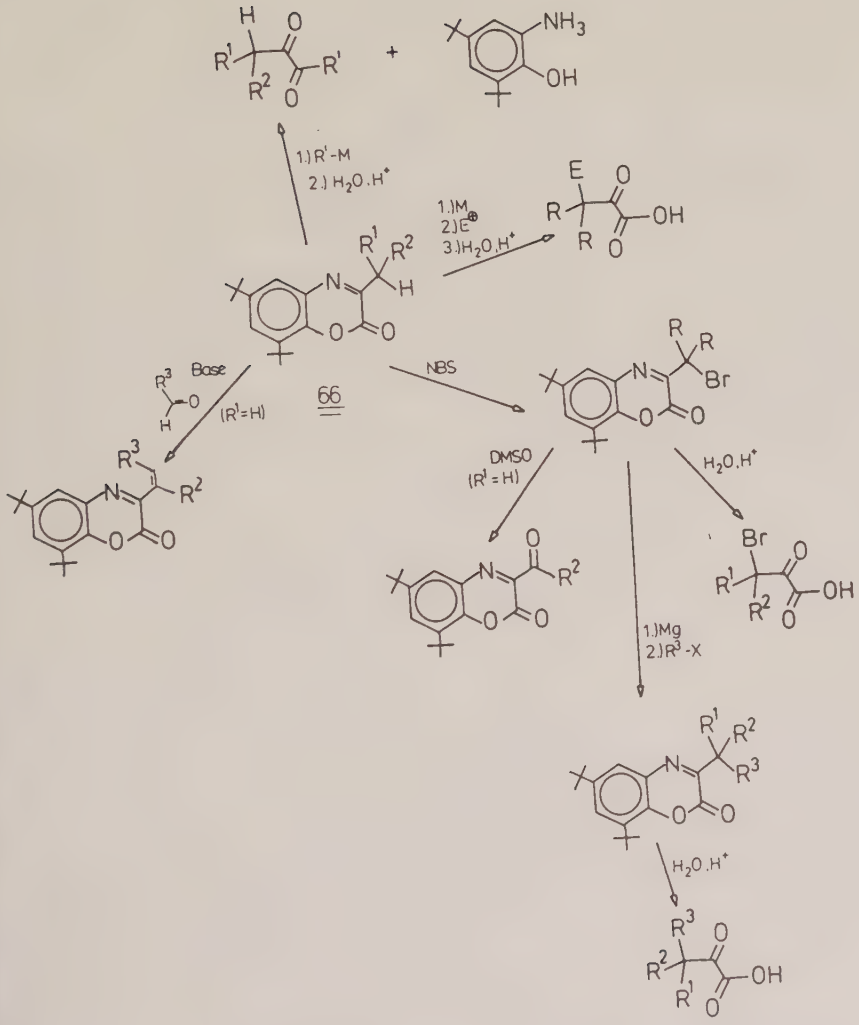
An dieser Stelle ist ein kurzer Literaturüberblick über die bisher benutzten Methoden zur Darstellung von Benzoxazinonen von Nutzen.

3.2 Darstellungsverfahren von 1,4-Benzoxazinonen

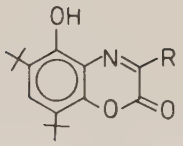
1,4-Benzoxazinone wurden in der Vergangenheit hauptsächlich aus o-Aminophenolen und α-Dicarbonylkomponenten dargestellt. **Biekert**[74] erhielt das 3-Methoxy-1,4-benzoxazinon-(2) aus Aminoguajakol und Oxalessigester.



Er stellte fest[74-78], daß selbst bei starker sterischer Hinderung der o-Aminophenolkomponente, wie er am Beispiel des 3-Amino-4,5-di-t-butylbrenzcatechins zeigt, eine Kondensation auch mit α-Ketosäureestern zu Oxazinderivaten **60** bzw. Azacumarinen stattfindet.



Schema 6: Überblick über die Reaktionsmöglichkeiten der Benzoxazinone **66**

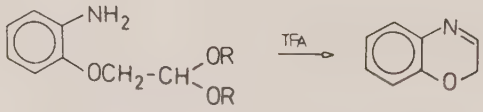


60

Wegen ihrer guten Kristallisationseigenschaften werden sie von ihm als gut geeignet zur Charakterisierung von aromatischen Hydroxy-amino-Verbindungen und α-Ketoestern bezeichnet.

Butenandt[79] benutzte die Bildung der Oxazinone aus o-Aminophenol und α-Ketoestern zur spektroskopischen Zuordnung von Isomerengemischen aus Nitrierungsprodukten des Aminohydroxyacetophenons.

2H-1,4-benzoxazin **(62)** stellten **Thomson** und Mitarbeiter[83] durch intramolekulare Ringschlußreaktion aus dem Acetal **61** durch Behandlung mit TFA her.

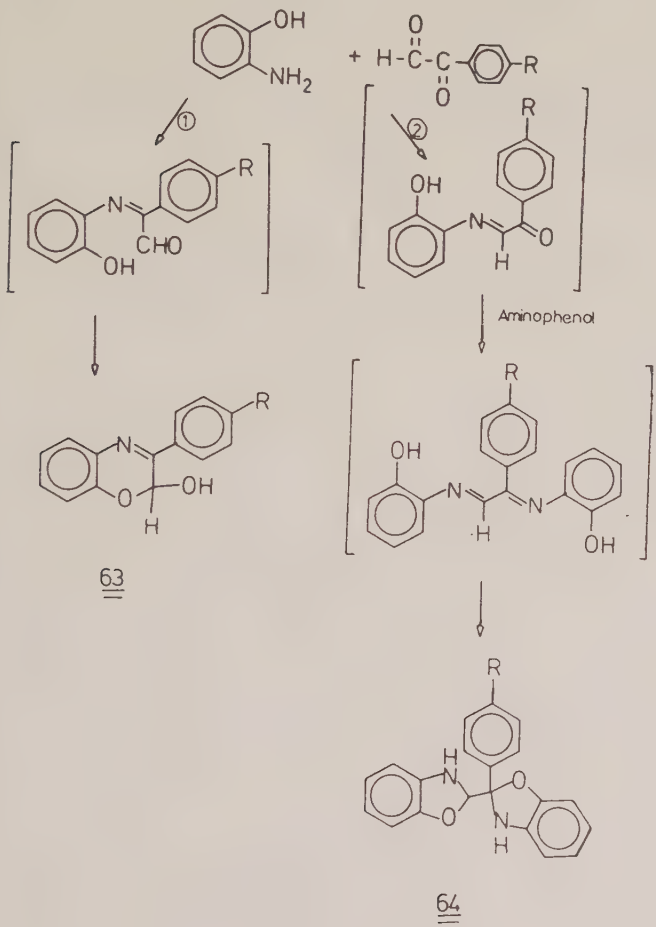


61 62

Auf gleiche Art und Weise erhielt er auch die entsprechenden Thioderivate.

Eine interessante Beobachtung machte **Belgodere**[80,81]. Er erhielt aus o-Aminophenolen und α-Dicarbonylkomponenten in molarem Verhältnis 1:1 2-Hydroxy-2,3-disubstituierte 1,4-Benzoxazine **63**, im molaren Verhältnis 2:1 entstanden hingegen 2,2-Dibenzoxazoline **64**.

Den Mechanismus formuliert er folgendermaßen:

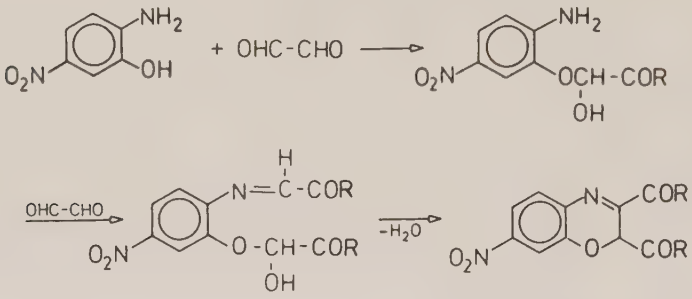


63

64

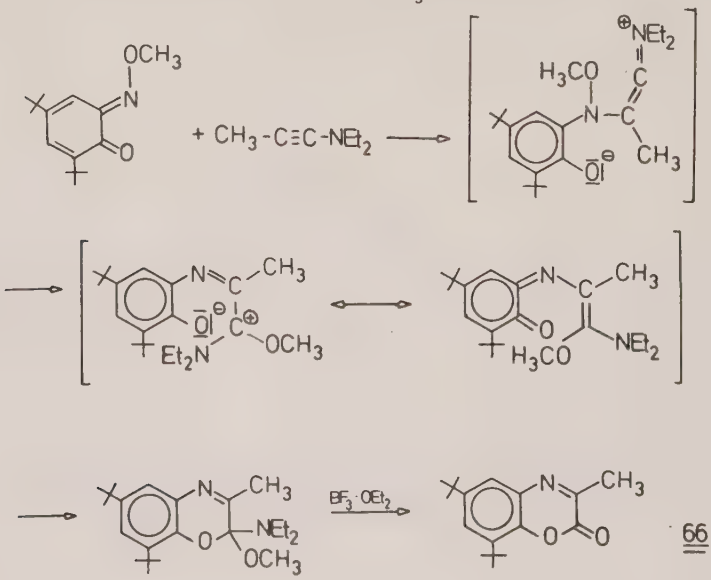
abei greift offenbar die Aminogruppe im ersten Fall an der Keto-
arbonylgruppe an und gibt Produkt **63**, während sie im zweiten Fall
ie Aldehydcarbonylgruppe angreift und so zu **64** abreagiert.

An anderer Stelle beschreibt **Belgodere**[82)] die Reaktion von Nitroaminophenol mit Glyoxal. In diesem Fall reagiert das Aminophenol mit zwei Molekülen Glyoxal zu dem Benzoxazinderivat **65**.



65

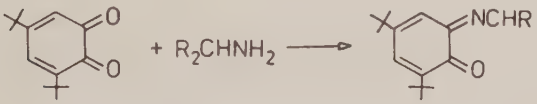
Auf ganz anderem Weg synthetisierten **Elferink** und **Bos**[84)] das auch von uns dargestellte 6,8-Di-t-butyl-3-methyl-1,4-benzoxazin-2-on (**66**). Sie setzten α-Methoxyiminoketone mit N,N-Diethyl-1-propin-1-amin um und erhielten nach Behandlung mit Bortrifluoridetherat **66**.



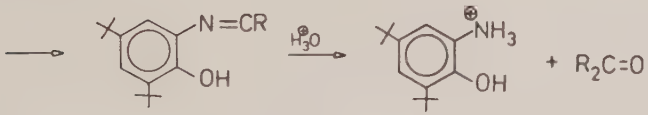
66

3.3 Umsetzungen mit 3,5-Di-t-butyl-1,2-benzochinon

Der Gedanke, das o-Chinon **57** als Vehikel zur Transaminierung von primären Aminen zu Carbonylkomponenten zu benutzen, stammt von **Corey**[85]. Er beabsichtigte, unter sehr milden Bedingungen ein primäres Amin R_2CHNH_2 mit dem o-Chinon **57** über die Schiff'sche Base zum Keton einerseits und zum Aminophenol **67** andererseits umzusetzen.

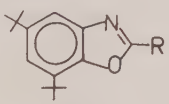


57



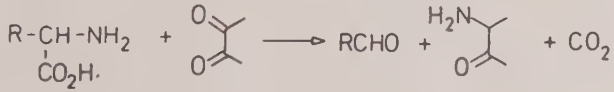
67

Für primäre Amine des oben genannten Typs gelang diese Reaktion ausgezeichnet. Schwierigkeiten traten bei der Oxidation von Aminen des Typs RCH_2NH_2 auf, die in hohen Ausbeuten zu nicht erwünschten entsprechend substituierten Benzoxazolen **68** führte.

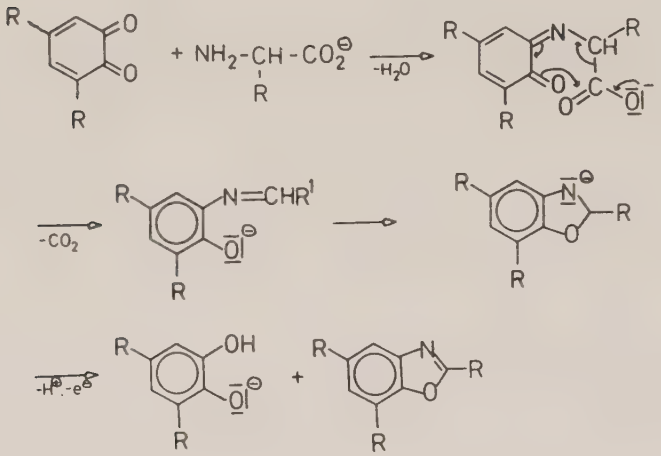


68

Auch **Vander Zwan**[86] plante, unter Anwendung des Strecker-Abbaus α-Aminosäuren durch 3,5-Di-t-butyl-1,2-benzochinon zu Aldehyden zu oxidieren.

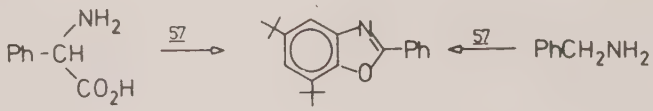


Statt des gewünschten Aldehyds und des Aminophenols isolierte er jedoch das Benzoxazol **69** und Catechol, für deren Bildung er folgenden Mechanismus vorschlägt:



69

Offensichtlich besteht eine gewisse Ähnlichkeit in der Reaktion von α-Aminosäuren einerseits und manchen primären Aminen andererseits mit o-Chinon **57**. So entsteht z.B. sowohl aus Benzylamin und Chinon als auch aus C-Phenylglycin und o-Chinon **57** das gleiche Benzoxazol **70**.



70

Anders reagieren jedoch, wie im folgenden gezeigt wird, die α-Aminosäureester mit dem o-Chinon **57**.

4. Spezieller Teil

4.1 Reaktionen des 3,5-Di-t-butyl-1,2-benzochinons (57) mit α-Aminosäureestern

4.1.1 Darstellung der 1,4-Benzoxazinone aus Chinon 57 und α-Aminosäureestern

Aufgrund des hohen Preises wurde das für die Reaktion eingesetzte o-Chinon selbst hergestellt. Bei der Reindarstellung ergaben sich zunächst Schwierigkeiten, da beim Vorgehen nach den Angaben in der Literatur[92,93] nur ein öliges Produkt erhalten wurde. Erheblich bessere Ergebnisse erbrachte die Herstellung nach **Flaig** und **Biergans**[94,95], die das gewünschte Chinon in reiner Form lieferte.

Das Aminosäure-methylesterhydrochlorid wurde in Acetonitril unter Zugabe der doppelt molaren Menge Triethylamin gelöst und bei Eiskühlung langsam mit dem in Acetonitril gelösten Chinon versetzt. Nach 24-72 h Rühren bei Raumtemperatur wurde wäßrig aufgearbeitet, wodurch die Oxazinone **66a-f** spektroskopisch rein erhalten werden.

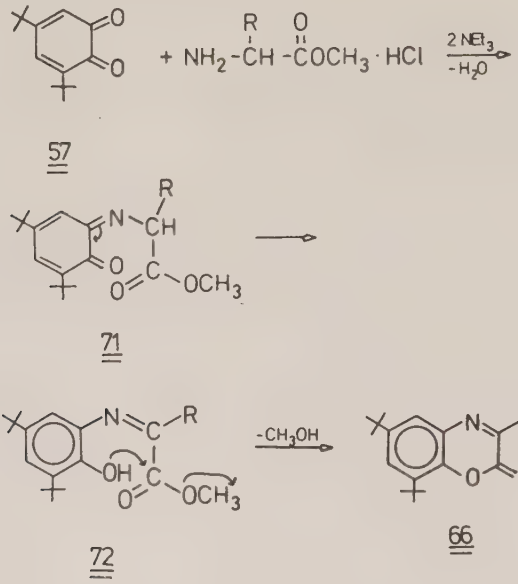
Der Verlauf der Reaktion ist dünnschichtchromatographisch gut zu verfolgen, da die Oxazinone eine sehr charakteristische Fluoreszenz bei 366 nm aufweisen.

Wegen der Vielzahl von Nebenprodukten bei der Reaktion ergaben sich oft Kristallisationsprobleme. Eine kurze Säulenfiltration bewährte sich am besten zur Darstellung der analysenreinen und dann im Kühlschrank oft kristallisierenden Substanzen.

Tabelle 1 Dargestelle Benzoxazinone

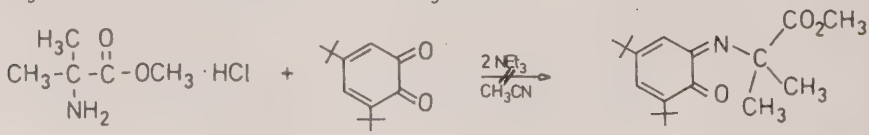
Nr.	R	Ausbeute	Fluoreszenz
66			(366 nm)
a	CH_3 [72]	65%	grüngelb
b	C_2H_5 [72]	89%	grüngelb
c	$i\text{-}C_3H_5$ [72]	80%	grüngelb
d	C_6H_5 [72]	70%	blaugrün
e	$CH_3S\text{-}CH_2\text{-}CH_2$	48%	blau
f	$(CH_3)_2CH\text{-}CH_2$	61%	grüngelb

Für die Bildung der Oxazinone schlagen wir folgenden Mechanismus vor.



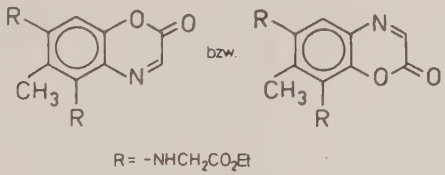
Die Aminofunktion der Aminosäure greift nucleophil am C-1 des Chinons an. Die Schiff'sche Base **71** bzw. ihre durch einen 1.5 H-Shift entstandene tautomere Form **72** cyclisiert unter Methanolabspaltung zum Oxazinon **66**.

Die Schiff'schen Basen **71** und **72** konnten nicht isoliert werden. Auch der Versuch, eine Reaktion des Chinons mit α-Aminoisobuttersäure-methylester durchzuführen und die Schiff'sche Base zu fixieren, gelang nicht. Bei der Reaktion wurden neben vielen Nebenprodukten und Zersetzungsprodukten des Chinons hauptsächlich die unumgesetzten Edukte wieder zurückgewonnen.



Durch das Substitutionsmuster am Aromaten mit den beiden voluminösen t-Butylgruppen in 3 und 5 Stellung kann jeder Angriff in Form einer Michael-Addition der Aminosäureester an C-4 oder C-2 des Chinons ausgeschlossen werden.

Derartige Michael-artige Additionsreaktionen von Aminen und Aminosäuren an chinoide Systeme spielen vermutlich eine Rolle bei der Biosynthese einiger Naturstoffe wie z.B. Huminstoffe[89], Alkaloide[90] und Melanine[91]. Dabei wird von **Cranwell** und **Haworth**[89] neben der nucleophilen Addition an das Chinon auch zu geringem Teil eine Oxazinon-Bildung beobachtet.



R = -NHCH$_2$CO$_2$Et

4.1.1.1 Versuch der Oxazinon-Bildung aus o-Chinon **57** und komplizierteren Aminosäureestern

Wie schon **Jendrzejwski**[72] mitteilte, gestalten sich die Reaktionen des o-Chinons **57** mit Aminosäureestern, die in der Seitenkette funktionalisiert sind, ungleich schwieriger. So gelang es nicht, die Oxazinone aus Ser-OCH$_3$, (O-Methyl)Ser-OCH$_3$. (S-Methyl)Cys-OCH$_3$, Tyr-OCH$_3$, Trp-OCH$_3$, His-OCH$_3$, Asp(OCH$_3$)$_2$ und Glu(OCH$_3$)$_2$ herzustellen. Anwendung drastischerer Reaktionsbedingungen wie Erhitzen scheint die Bildung der Diketopiperazine der Aminosäureester bzw. der Polymerisationsprodukte des o-Chinons zu fördern.

Gly-OCH$_3$ und Phe-OCH$_3$ geben ebenfalls nicht die gewünschte Oxazinonbildung. Im Fall des Gly-OCH$_3$ wurde festgestellt, daß der Hauptteil des Produktes in Form der Schiff'schen Base (laut ^{1}H-NMR)

vorliegt und nicht cyclisiert. Der Reaktionsweg des Phe-OCH_3 und die entstandenen Produkte konnten noch nicht geklärt werden.

4.1.1.2 Andere o-Chinone

Der Ersatz des 3,5-Di-t-butyl-1,2-benzochinons durch andere o-Chinone wie Acenaphthenchinon und Phenanthrenchinon war erfolglos. Nur Phg-OCH_3 setzt sich mit Phenanthrenchinon zum Oxazinon um[72]. Alle anderen aliphatischen Aminosäureester ergaben keine Reaktion.

Jendrzejwski[72] erklärt diese Reaktivitätsunterschiede mit dem unterschiedlichen Energiegewinn bei der Wasserstoffwanderung und der damit verbundenen Aromatisierung.

4.1.2 Reaktionen am Rest R der Oxazinone **66**

4.1.2.1 Baseninduzierter elektrophiler Angriff

Die Benzoxazinone **66** sollten vielversprechende Ketosäureäquivalente sein. In der Oxazinon-Form wäre es zudem möglich, Manipulationen am Rest R durchzuführen, ohne andere Teile des Moleküls zu beeinflussen. Man könnte den Oxazinon-Ring also als eine Art Schutzgruppe betrachten.

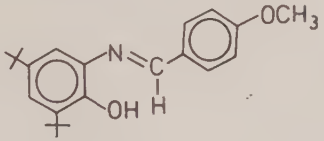
Die Methylgruppe des 2-Methylbenzoxazins **66a** scheint durch zwei elektronenziehende Substituenten in α-Stellung angenähert die Acidität einer Malonsäureeinheit zu haben und müßte so nach Deprotonierung elektrophil angreifbar sein. **66a** erwies sich jedoch als erstaunlich stabil gegenüber Basen wie LDA oder n-BuLi. Zwar entstand eine gelbe Färbung, die auf die Bildung eines Anions hindeutete, Zusatz von Benzylbromid lieferte aber in beiden Fällen das Edukt zurück. Mit t-BuOK als Base hingegen und Benzoylchlorid, Bromessigsäuremethylester bzw. Methyljodid ergaben sich eine Vielzahl von Produkten, die nicht aufgetrennt werden konnten.

Ein interessantes Resultat lieferte die Reaktion von **66a** mit t-BuOK und p-Methoxybenzaldehyd in THF. Neben einigen Nebenprodukten entstand ein sehr wenig polares Hauptprodukt in 55% Ausbeute. Der gelbe, kristalline Feststoff vom Fp. 143°C zeigte im

IR-Spektrum (KBr) bei 1620 cm^{-1} eine starke C=N-Bande. Im ^{1}H-NMR war das Methyl-Singulett der Ausgangsverbindung vollständig verschwunden, die dem aromatischen Ring entsprechenden Signale einschließlich der t-Butylgruppen waren jedoch vorhanden. Ein Singulett bei δ = 3.8 ppm entsprach drei Protonen und konnte aufgrund der Verschiebung einer aromatischen Methoxygruppe zugeordnet werden.

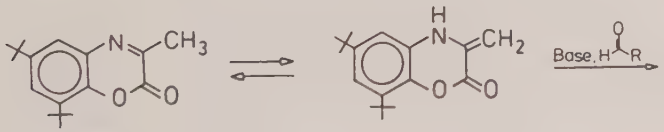
Auch die aromatischen Protonen des p-Methoxybenzaldehyds konnten einwandfrei zugeordnet werden. Ein breites Signal bei δ = 7.7 ppm tauschte gegen D_2O aus. Ein scharfes Singulett bei δ = 8.6 ppm entsprach einem benzylischen H, das über eine Doppelbindung mit einem Heteroatom verknüpft ist.

Wir ordneten der Substanz folgende Struktur zu, die durch Darstellung des DNPH-Derivates erhärtet wurde.

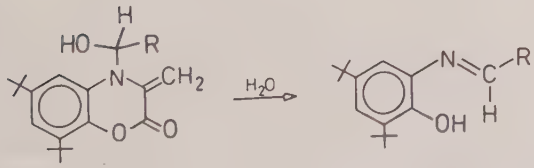


73

Die Bildung von **73** stellen wir uns folgendermaßen vor:



66



73

Aus der Umsetzung von 3-Ethylbenzoxazinon **66b** mit Anisaldehyd wurde das gleiche Produkt erhalten.

4.1.2.2 Bromierung der 3-Alkyl-benzoxazinone **66**

Die Seitenkettenbromierung der 3-Alkyl-benzoxazinone könnte einen guten Zugang zu ß-bromierten α-Ketosäureestern liefern. Darüber hinaus wird durch die Halogenierung die Voraussetzung geschaffen, andere Funktionalitäten einzuführen, wie z.B. durch Oxidation des Bromids zum Aldehyd nach **Kornblum**[101-103].

4.1.2.2.1 NBS-Bromierung von 3-Methylbenzoxazinon **66a**

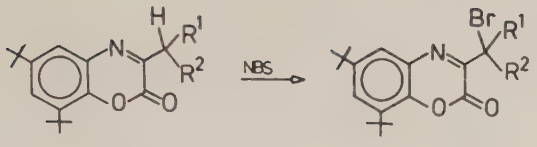
Die Bromierung der allylischen Methylgruppe durch Erhitzen von **66a** mit NBS unter Katalyse von Azobisisobutyronitril führte nach wäßriger Aufarbeitung in 60% Ausbeute zu einem Produkt, das als Dibromid **74a** identifiziert wurde.

66a 74a

Eine monobromierte Verbindung konnte nicht erhalten werden, da diese so reaktiv ist, daß sofort Weiterreaktion mit NBS erfolgt. Auch die Verwendung von NBS in halbmolarer Menge und Reaktion bei Raumtemperatur bzw. Kühlung konnte nicht verhindern, daß das Edukt bis zum Dibromid durchreagierte. Der Versuch, eine Art Komproportionierung herbeizuführen, indem ein Teil Edukt **66a** mit einem Teil Dibromid **74a** umgesetzt wurde, blieb ohne Erfolg.

4.1.2.2.2 NBS-Bromierung von 3-Ethyl- und 3-Isopropyl-benzoxazinon **66b** und **66c**

Wesentlich einheitlicher verlief die Bromierung von **66b** und **66c** mit NBS. In beiden Fällen wurden die monobromierten Produkte **74b** und **74c** in 88 bzw. 89% Ausbeute erhalten.



74b 74c

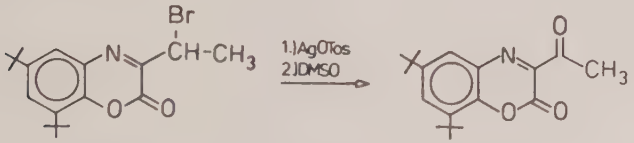
	R^1	R^2
74b	H	CH_3
74c	CH_3	CH_3

4.1.2.3 Reaktionen der einfach bromierten Verbindung **74b**

Um die Reaktionsmöglichkeiten der Bromide aufzuklären, wurden einige Handversuche angestellt. Zunächst wurde eine Wittig-Reaktion mit dem aus **74b** und Triphenylphosphan hergestellten Wittigsalz und Butyraldehyd durchgeführt. Nach Aufarbeitung konnte nur das Edukt **74b** zurückgewonnen werden.

Auch eine Reaktion unter Wittig-Horner-Bedingungen verlief erfolglos, da selbst nach 4 h Refluxieren des Bromids **74b** mit $P(OEt)_3$ keine Umsetzung zu verzeichnen war.

Vielversprechender verliefen die Oxidationsversuche nach **Kornblum**[101-103].



74b

Nachdem **74b** mit AgOTs[103] in das Tosylat überführt wurde, wurde dieses mit DMSO oxidiert. Im Dünnschichtchromatogramm war zu erkennen, daß das Bromid **74b** abreagierte.

Diese Versuche sollten weiter verfolgt werden, da sie interessante multifunktionelle heterocyclische Verbindungen liefern könnten.

4.1.3 Reaktionen mit 3-Methylbenzoxazinon **66a**

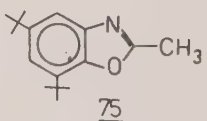
Um einen allgemeinen Überblick über die Reaktionsfähigkeit der Benzoxazinone zu erhalten, wurde **66a** mit einer Reihe von Reagenzien umgesetzt.

4.1.3.1 Alkalische Hydrolyse

3-Methylbenzoxazinon **66a** erwies sich gegenüber vielen Alkalien bei Raumtemperatur als bemerkenswert stabil. Erst Erhitzen in 2nNaOH bzw. 40% KOH-Lösung förderte die Zersetzung. Das entstandene Reaktionsgemisch war derart komplex, daß keine Analyse versucht wurde.

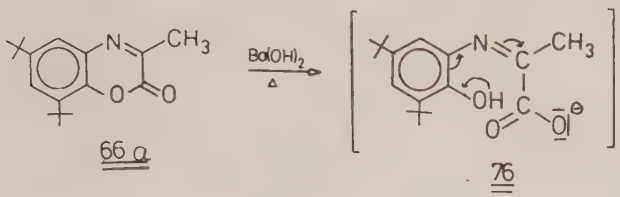
Die Reaktion von **66a** mit $Ba(OH)_2$-Lösung verlief einheitlicher. Nach Aufarbeitung und einer säulenchromatographischen Trennung wurde das entstandene Produkt spektroskopisch untersucht. Auffällig im ^{1}H-NMR-Spektrum war die Tieffeldverschiebung des Methyl-Singuletts zu δ = 2.33 ppm. Neben den beiden Signalen der t-Butylgruppen erschienen noch zwei aromatische Protonen, von denen eines gegenüber der eingesetzten Verbindung hochfeldverschoben war.

Im IR-Spektrum fehlte eine Carbonylbande, während die Bande der C=N-Doppelbindung bei 1590 cm^{-1} zu beobachten war. Aufklärung brachte ein Massenspektrum: der Molekülpeak der hergestellten Verbindung lag bei m/e 245, demnach war formal aus dem Edukt **66a** mit dem Molgewicht 273 CO abgespalten worden. Ein Vergleich mit Daten der Verbindung, die von **Vander Zwan**[86] aus Alanin und Chinon hergestellt worden war, zeigte völlige Übereinstimmung auch der ^{13}C-NMR-Daten. Offensichtlich handelt es sich bei der durch Behandlung von **66a** mit $Ba(OH)_2$ erhaltenen Verbindung um das 2-Methylbenzoxazol **75**.



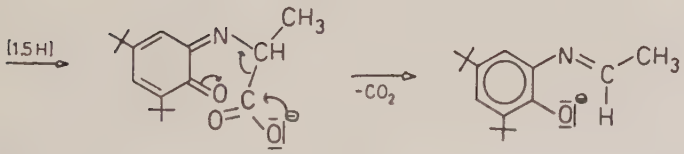
75

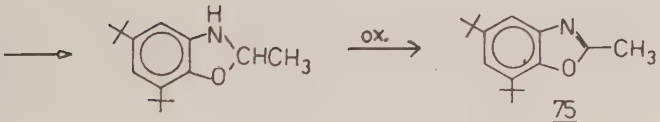
Der Reaktionsverlauf kann folgendermaßen formuliert werden:



66 a

76

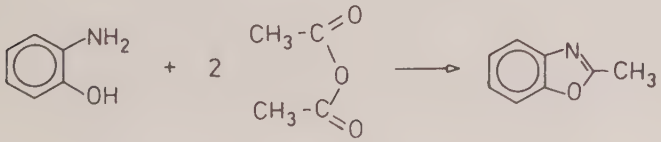




75

Die durch die Base ringgeöffnete Form **76** spaltet CO_2 ab und stabilisiert sich erneut durch Ringschluß zum Benzoxazol **75**.

Ladenburg[110] synthetisierte das erste Benzoxazol aus Aminophenol und Essigsäureanhydrid.



4.1.3.2 Saure Hydrolyse

Gegen verdünnte Säuren war das Methylbenzoxazinon **66a** ebenso wie gegen verdünnte Alkalien relativ stabil. Essigsäure verursachte keine Veränderung, längeres Erhitzen in 6 N HCl ergab allerdings eine komplette Zersetzung von **66a** in sehr viele Komponenten.

Ein interessantes Produkt lieferte die Behandlung von **66a** mit TFA an der Luft. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde auf dem Dünnschichtchromatogramm eine neue, polarere Substanz entdeckt, die jedoch die gleiche Fluoreszenz wie **66a** aufwies. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel mit Methylenchlorid als Eluens konnte ein weißer, feinkristalliner Feststoff isoliert werden, dessen Schmelzpunkt über 300°C liegt.

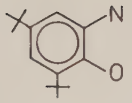
Das neu entstandene Produkt lieferte ein überraschendes ^{1}H-Spektrum (Tabelle **2**, Abb.**3**). Sechs Singuletts, die jeweils **9** Protonen entsprechen, deuten auf das Vorhandensein von sechs t-Butylgruppen hin. Interessant sind die 6 aromatischen Protonen sowie die Signalgruppen von 3 diastereotopen Methylgrupen, die dafür sprechen, daß drei Moleküle des Edukts sich in irgendeiner Form zusammengeschlossen haben.

Das hochaufgelöste Massenspektrum*) ergibt für eine Molekülmasse von 871 die Zusammensetzung $C_{54}H_{69}N_3O_7$ an. Damit bleibt gegenüber der zunächst angenommenen trimeren Struktur ein Rest von $[C_3O]$. Wahrscheinlich haben sogar vier Moleküle **66a** unter Abspaltung von Aminophenol **67** miteinander reagiert.

Eine Klärung der Struktur gelang auch nicht mit dem hochaufgelösten 400-MHz-^{13}C-NMR-Spektrum (Tabelle 3). Mechanistische Überlegungen führten zu keinem Strukturvorschlag, der in einem sinnvollen Zusammenhang mit dem angegebenen Spektrum steht. Folgende Strukturelemente konnten aus den Spektren zugeordnet werden.

---

*) Für die Anfertigung des Massenspektrums danke ich Herrn Dr. Ciommer in der Fa. Hoechst, Analysenabteilung.

3 × 

3 × $Y\text{-}CH_2\text{-}X$

1 × $CH_3\text{-}$

2 × $-\overset{|}{\underset{|}{C}}-$

Der Basepeak des Massenspektrums bei m/e 599 entspricht einer Abspaltung von **66a** minus 1H. Diese Tatsache spricht für eine Verknüpfung von **66a** über die Methylgruppe mit einem zweiten Molekül **66a**.

Eine Röntgenstrukturanalyse konnte mangels gut ausgebildeter Kristalle noch nicht angefertigt werden.

Tabelle 2 ^{1}H-NMR-Daten (400 MHz, $CDCl_3$; Aromatenbereich wurde nochmals in CCl_4/Aceton vermessen) von trimerer Verbindung

^{1}H-NMR (400 MHz) $CDCl_3$
δ = 1.28 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 1.52 (s, 9H), 1.57 (s, 3H), 2.58 (d, J= 14 Hz, 1H), 3.29 (d, J= 16 Hz, 1H), 3.51 (d, J= 14 Hz, 1H), 3.53 (d, J= 19 Hz, 1H), 3.65 (d, J= 19 Hz, 1H), 3.71 (d, J= 16 Hz, 1H), 7.19 (d, J= 2 Hz, 2H), 7.29 (d, J= 2 Hz, 2H), 7.42 (d, J= 2 Hz, 2H), 7.53 (d, J= 2 Hz, 2H), 7.60 (d, J= 2 Hz, 2H), 7.87 (d, J= 2 Hz, 2H)

Tabelle 3 400-MHz-^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$)

chem. Verschiebung δ = ppm	Multiplizität, Kopplungskonstante J = Hz	Integral *) C	Zuordnung
22.99	q, J= 135	1	CH_3
29.80	"s", feinaufgespalten	3	t-Bu
29.85	"s" "	3	t-Bu
30.09	"s" "	3	t-Bu
31.35	"s" "	9	3 x t-Bu
34.61	"s" "	1	q-t-Bu
34.74	"s" "	1	"
34.88	"s" "	1	"
34.97	"s" "	1	"
35.09	"s" "	1	"
35.14	"s" "	1	"
37.67	tr, J= 140	1	- CH_2 -
37.70	tr, J= 140	1	- CH_2 -
41.30	tr, J= 135	1	- CH_2 -
46.55	"s", feinaufgespalten J < 4 Hz	1	q - C
58.24	"s", J < 4 Hz	1	q - C
117.55	dd, J= 164, J= 8	1	CH arom.
121.13	dd, J= 155, J= 8	1	C-H arom.
122.48	"s", breit	1	q - C
123.81	dd, J= 158, J= 8	1	C-H arom.
123.89	dd, J= 160, J= 8	1	q - C

*) Die Integralverhältnisse wurden einem inversed gated 90 MHz-NMR-Spektrum entnommen.

Tabelle 3 (Fortsetzung)

chem. Verschiebung δ = ppm	Multiplizität Kopplungskonstante J = Hz	Integral *) C	Zuordnung
125.71	dd, J= 155, J= 8	1	CH arom.
126.24	dd, J= 155, J= 8	1	CH arom.
130.49	s , breit	1	q - C
130.79	s , breit	1	q - C
136.66	m	1	
136.91	m	1	
137.10	dd, J= 12	1	C-O-arom.
140.39	dd, J= 12	1	C-O-arom.
143.15	dd, J= 12	1	C-O-arom.
147.52	m	2	
147.91	m	1	
152.47	m	1	
152.52	m	2	
152.70	s , breit	1	
153.39	s , breit	1	
168.10	"s", feinaufgespalten J < 4 Hz	1	
174.27	"s", feinaufgespalten J < 4 Hz	1	

*) Die Integralverhältnisse wurden einem inversed gated 90 MHz-Spektrum entnommen.

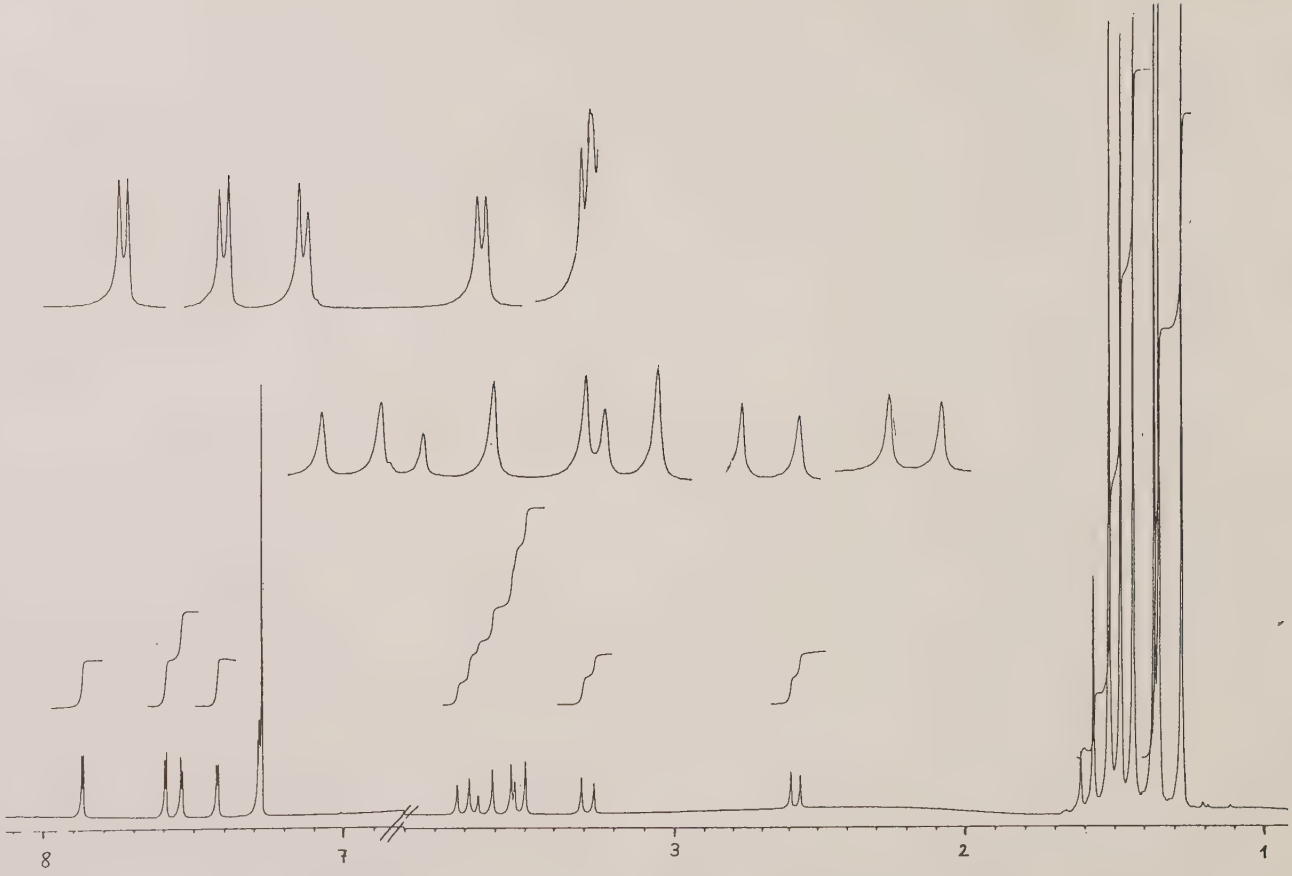
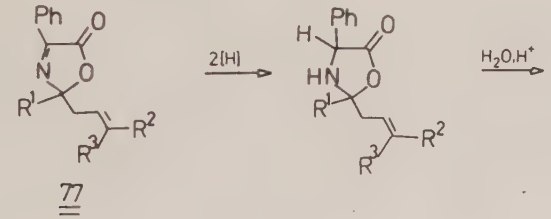


Abb. 3: ^{1}H-NMR-Spektrum (400 MHz) der unbekannten trimeren Verbindung

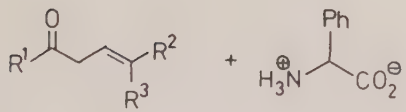
4.1.3.3 Reduktion

Sowohl $NaBH_4$ als auch $LiAlH_4$ reagierten mit **66a** unspezifisch zu einer Vielzahl z.T. intensiv blau gefärbter Produkte, die darauf schließen lassen, daß das Oxazinon-Ringsystem vollständig zerstört worden ist und der chinoide Ringteil zu Farbstoffen weiter reagiert hat.

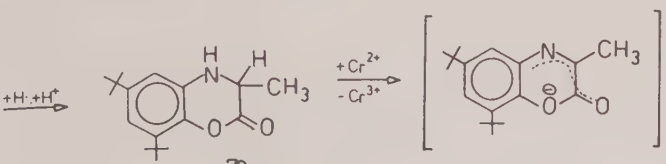
Eine sehr milde ablaufende Reduktion ist die Umsetzung mit $Cr(OAc)_2/H_3PO_2$ in DMF[104]. **Niewöhner**[55] reduzierte auf diese Art 3-Oxazolin-5-one **77** unter Ringöffnung zu ß, ɣ-ungesättigten Ketonen.



77



Die Reaktion des 2-Methylbenzoxazinons **66a** mit dem System $Cr(OAc)_2/H_3PO_2$/DMF lieferte in guten Ausbeuten die reduzierte Verbindung **78**. Vermutlich wird im ersten Schritt der Reaktion ein Elektron vom Cr^{2+} unter Bildung des mesomeriestabilisierten Radikalanions **79** auf **66a** übertragen. **79** reagiert dann unter Aufnahme eines H-Radikals und eines Protons zum Produkt **78**.

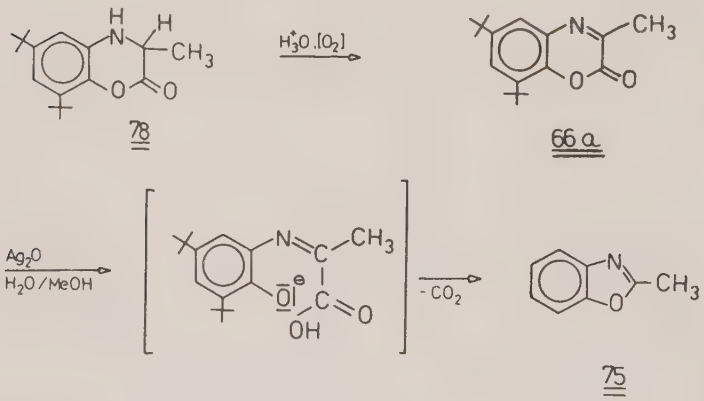


78 79

4.1.3.4 Reaktionen mit der reduzierten Verbindung **78**

Bei der Behandlung von **78** mit verdünnten Säuren trat wieder Oxidation zu **66a** ein.

Die milde Oxidation von **78** mit Ag_2O in wäßrigem Medium lieferte neben **66a** noch ein weiteres Produkt, dessen Menge bei längerer Reaktionsdauer zuungunsten von **66a** zunahm. Ein Kontrollversuch zeigte, daß auch bei der Oxidation von Methylbenzoxazinon **66a** mit Ag_2O das neue Produkt entstand. Die spektralen Daten stimmten mit denen des Benzoxazols **75**, das bei der Umsetzung von **66a** mit $Ba(OH)_2$ entstanden war, vollständig überein. Folgender Mechanismus scheint denkbar:



78 66a 75

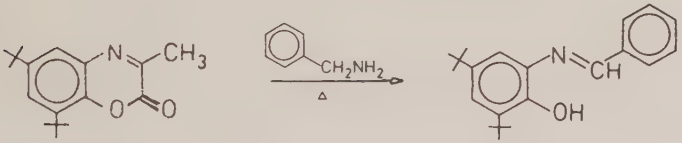
4.1.3.5 Reaktion von **66a** mit Aminen

Die Reaktionen des Methylbenzoxazinons **66a** mit Aminen hängen in starkem Maße von der Art des eingesetzten Amins ab. Die Produkte und die zu ihnen führenden Reaktionswege waren unterschiedlichen Typs.

Biekert et al.[76] beschreibt die Spaltung des Oxazinon-Systems mit Hydrazin bzw. Phenylhydrazin. Dabei bildet sich die Aminophenolkomponente,während der ebenfalls entstehende α-Ketoester in das entsprechende Hydrazon-Hydrazid überführt wird.

4.1.3.5.1 Reaktion mit Benzylamin

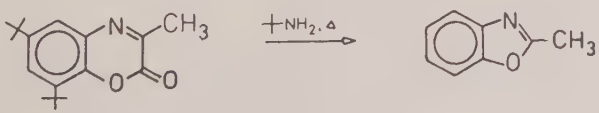
Nach Kochen von Methylbenzoxazinon **66a** in Benzylamin und anschließender Aufarbeitung fiel zunächst ein deutlicher Geruch nach Benzaldehyd auf. Nach einer Säulentrennung kristallisierte das vorher ölige Produkt zu einem gelben Feststoff. Sein ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt eine frappierende Ähnlichkeit mit dem Spektrum von **73**, das bei der Reaktion von **66a** und Anisaldehyd entstanden war (vgl. Kap. 2.2.1). Demzufolge mußte über einen komplexen Reaktionsablauf das Benzylamin zum entsprechenden Imin dehydriert worden sein, das dann mit freigesetztem Aminophenol **80** ergibt.



66a 80

4.1.3.5.2 Reaktion mit t-Butylamin

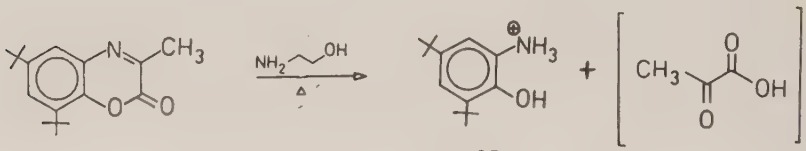
Das Rückflußkochen von Methylbenzoxazinon **66a** in t-Butylamin führte zu einem völlig anderen Produkt, das in den spektroskopischen Daten mit Methylbenzoxazol (**75**) übereinstimmt.



66a 75

4.1.3.5.3 Reaktion mit Ethanolamin

Erhitzt man **66a** in Ethanolamin, so entsteht neben sehr vielen Nebenprodukten ein kristalliner weißer Feststoff, der als 2-Amino-4,6-di-t-butyl-phenol **67** identifiziert wurde.



66a 67

Die bei der Spaltung ebenfalls entstandene Brenztraubensäure reagierte unter den angewendeten Bedingungen sofort weiter und konnte nicht abgefangen werden.

4.1.3.6 Versuche zur Oxidation

Die Oxidation von Methylbenzoxazinon **66a** mit Ag_2O wurde bereits im vorangegangenen Kapitel erwähnt.

Sehr uneinheitlich verlief die Reaktion mit SeO_2, die ein komplexes Reaktionsgemisch ergab.

Die Behandlung von **66a** mit Ozon führte auch bei langer Einwirkungsdauer (1 h) zu keiner Veränderung.

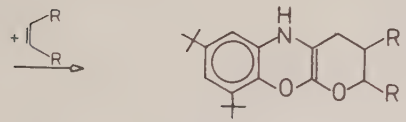
4.1.4 Versuche zur Reaktion an der Carbonylfunktion von **66a**

Grignard-Reaktionen an der Carbonylgruppe von **66a** verliefen sowohl mit aliphatischen als auch mit aromatischen Grignard-Reagenzien wie Propylmagnesiumbromid, Phenylmagnesiumbromid und Naphthylmagnesiumbromid erfolglos. Durch den Einbau in das Oxazinon-Ringsystem ist die Carbonylgruppe anscheinend nicht mehr reaktiv genug, um nucleophil angegriffen zu werden.

4.1.5 Versuche zur Diels-Alder-Reaktion mit Acrylsäuremethylester

Wie schon erwähnt, kann das Benzoxazinon **66a** mit einem tautomeriefähigen H in der Enaminform vorliegen. Einige der von uns vorgeschlagenen Reaktionsmechanismen gehen von dieser Form aus. Es sollte daher möglich sein, an die Heterodienstruktur der Enaminform von **66a** ein Dienophil anzulagern.

66a



Methylbenzoxazinon **66a** wurde unter Diels-Alder Bedingungen mit Acrylsäuremethylester als Dienophil und $AlCl_3$ als Katalysator umgesetzt. Im DC war ein langsames Abreagieren von **66a** zugunsten einer neuen, polaren Substanz zu erkennen, die ebenso fluoresziert wie das Edukt. Im ^{1}H-NMR-Spektrum war kein Signal des eingesetzten Acrylsäureesters auszumachen; das Spektrum war aber identisch mit dem der trimeren Verbindung, die bei der Behandlung von **66a** mit TFA entstanden war (s. Kap. 4.1.3.2).

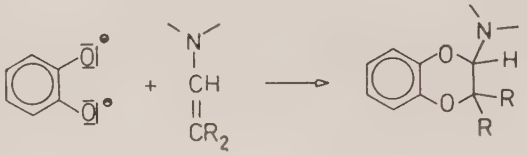
Kontrollversuche ergaben, daß auch dann das unbekannte neue Produkt entstand, wenn der Acrylester weggelassen wurde und nur $AlCl_3$ eingesetzt wurde.

4.2 Weitere Reaktionen mit 3,5-Di-t-butyl-1,2-benzochinon (57)

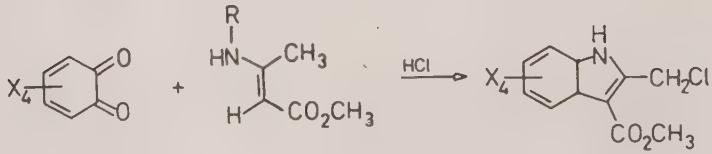
Von **Corey**[85] wurde die Reaktion des Chinons **57** mit Aminen und von **Vander Zwan**[86] die mit Aminosäuren untersucht. Über die im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Reaktionen von **57** mit Aminosäureestern hinaus sollten weitere Reaktionspartner eingesetzt werden, die Aminogruppen enthalten, wie z.B. ß-Aminocrotonsäureester, ß- und ɣ-Aminosäureester und Peptide mit freier NH_2-Gruppe. Letztere ließen auf besonders interessante Verbindungen hoffen.

4.2.1 Reaktion mit ß-Aminocrotonsäureester

Enamine reagieren mit o-Chinonen leicht zu substituierten p-Dioxinen[96].



Ried und Mitarbeitern[97] gelang es, tetrahalogenierte o-Chinone mit ß-Aminocrotonsäureestern und HCl in einer Art Diels-Alder-Reaktion in Indolderivate zu überführen.



Unter den von uns vorgegebenen Reaktionsbedingungen war es nicht möglich, eine Reaktion von ß-Amincrotonsäureester mit dem Chinon **57** zu erreichen. Neben Edukten wurden geringe Mengen blau fluor-

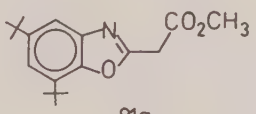
eszierender Produkte erhalten, die wahrscheinlich Zersetzungsprodukte des Chinons darstellen.

4.2.2 ß- und ɣ-Aminosäureester und Chinon **57**

Ziel der Versuche war es, festzustellen, ob bei der Reaktion der ß- und ɣ-Aminosäureester mit Chinon **57** nur die Aminogruppe an das Chinon kondensiert wird oder ob sich wieder ein Ring bildet.

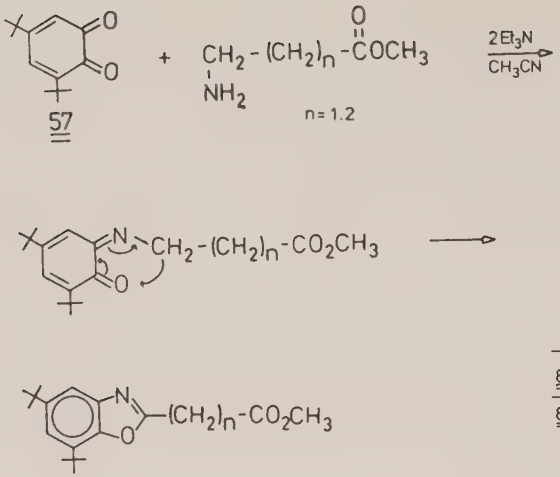
4.2.2.1 ß-Alanin-methylester und 4-Aminobuttersäure-methylester

Die Reaktion von ß-Alanin-methylester mit dem Chinon **57** verlief etwas schneller als die mit α-Aminosäureestern. Sie lieferte nach Säulenfiltration in 76% Ausbeute einen weißen Feststoff mit dem Fp. 63°C. Das ^{1}H-NMR-Spektrum der Substanz erwies sich als recht unkompliziert. Neben den beiden t-Butylgruppen und den Aromatensignalen, von denen eines wie bei **75** zu höherem Feld verschoben war, wurden nur noch zwei weitere Singuletts beobachtet. Eines entsprach dem Methylsignal einer Esterfunktion, das andere, zwei Protonen entsprechend, einer stark aciden Methylengruppe. In Verbindung mit dem hochaufgelösten Massenspektrum ergibt sich damit für diese Substanz die Benzoxazolstruktur **81a**. (- s. Anhang)



81a

Analog verlief die Reaktion des Chinons **57** mit 4-Aminobuttersäuremethylester. In 79% Ausbeute wurde ein weißer Feststoff mit einem Fp. von 58°C erhalten. Sein ^{1}H-NMR-Spektrum unterscheidet sich von dem des Benzoxazols **81a** nur im Multiplett der zwei CH_2-Gruppen. Für die Bildung dieser beiden Verbindungen wird folgender Mechanismus vorgeschlagen:



	n
81a	1
81b	2

Im ersten Schritt reagiert das Chinon wie üblich unter Kondensation mit der Aminogruppe der Aminosäureester. Anschließend tritt unter 1.5-H-Shift Aromatisierung ein, der sich die übliche Oxazolbildung anschließt.

Die Aminosäureester, bei denen sich die Aminogruppe nicht α-ständig zur Carbonylfunktion befindet, scheinen sich eher wie Amine zu verhalten, die bei der Umsetzung mit Chinon **57** ebenfalls Benzoxazole ergeben[85].

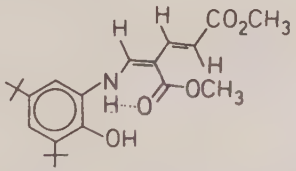
4.2.2.2 Einfluß von Säurekatalyse auf die Bildung von Benzoxazol **81a**

Bei der Reaktion der Aminosäureester mit Chinon **57** wurde anfangs unter Zusatz von p-TosOH als Katalysator gearbeitet. Nachdem sich gezeigt hatte, daß die Reaktion dadurch nicht schneller ablief, wurde auf die Zugabe des Katalysators verzichtet.

Im Gegensatz dazu scheint die Reaktion zwischen Chinon **57** und ß-Aminosäureester stark abhängig vom Zusatz solcher saurer Katalysatoren zu sein. Bei Abwesenheit von p-TosOH entsteht das Benzoxazol **81a** wie oben beschrieben. Mit katalytischen Mengen p-TosOH entsteht jedoch ein anderes, polares Produkt. Es fällt nach säulenchromatographischer Reinigung in Form weißer Kristalle mit einem Fp. von 166-167°C an.

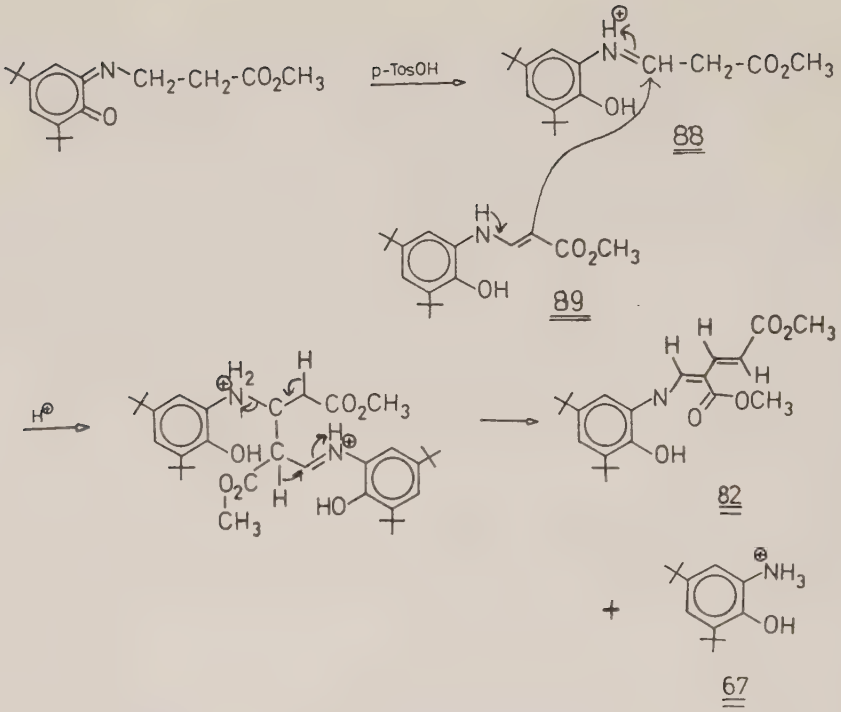
Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigte neben den beiden t-Butylgruppensignalen und den zwei meta-koppelnden Aromatenprotonen einen signifikanten Unterschied gegenüber dem Benzoxazol-Spektrum der Verbindung **81a** Zwei Signale bei δ= 3.77 und 3.86 ppm deuten auf das Vorliegen von zwei Estergruppen hin. Im Aromatenbereich weisen Dubletts bei δ=6.20, 7.49 und 7.73 ppm, die jeweils einem H entsprechen, auf drei vinylische trans-ständige Protonen hin. Während die beiden bei δ= 6.20 und 7.49 erscheinenden Signale miteinander eine trans-Kopplung von **J** = 16Hz aufweisen, muß der Kopplungspartner des dritten Dubletts mit **J** = 13Hz ein NH- oder OH-Proton sein, dessen Signal bei 11 ppm im Spektrum auftritt. Ein D_2O-Austausch zeigt, daß ein Singulett bei δ = 5.26 ppm verschwindet und somit von einer OH-Gruppe herrührt. Das Signal bei δ= 11 ppm wird einer NH-Funktion zugeordnet, die sich in einer Wasserstoffbrückenbindung befindet.

Aus dem hochaufgelösten Massenspektrum und der Verbrennungsanalyse ergibt sich für die Verbindung die Summenformel $C_{22}H_{31}C_5N$, was in Verbindung mit den spektroskopischen Daten die Struktur **82** ergibt.(- s. Anhang)



82

Der Bildungsmechanismus ist nach folgendem Schema 7 vorstellbar:



Schema 7: Vorgeschlagener Bildungsmechanismus von **82**

Zuerst wird das Chinon wie üblich unter Ausbildung der Schiff'schen Base von ß-Alaninmethylester angegriffen. Nach Aromatisierung liegt nun das Aminophenol **88** vor, das von einem zweiten Molekül dieser Verbindung in der tautomeren Form **89** am positivierten C der C=N-Doppelbindung angegriffen wird. Unter Abspaltung von Aminophenol **67** und Etablierung der beiden Doppelbindungen läßt sich so zwanglos die Bildung von **82** erklären.

Beweisen würde diesen Mechanismus das Vorliegen des Aminophenols **67**. Eine entsprechende Untersuchung ist geplant.

Die Annahme, daß diese Reaktion stattgefunden hat, könnte eine Erklärung dafür liefern, daß **Peter** und **Speckenbach**[106,107] bei der Umsetzung von nascierenden o-Chinonen mit ß-Alanin-methylester

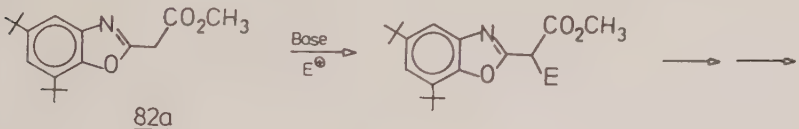
sehr komplexe Reaktionsmischungen erhielten.

Im Rahmen dieser Arbeit waren noch keine Untersuchungen hinsichtlich der Spaltbarkeit dieser Verbindung beabsichtigt.

Die Darstellung der Verbindung **82** wurde bisher nicht optimiert, da sie uns zunächst als nicht erwünschtes Produkt begegnete. Die Ausbeute schwankte zwischen ca. 25-50%. Durch gezielte saure Katalyse zusammen mit einem großen Überschuß an ß-Alaninester müßte es aber möglich sein, sie zu verbessern.

4.2.2.3 Metallierungsversuche an **81a**

Die Methylgruppe des Benzoxazols **81a** dürfte eine relativ hohe CH-Acidität besitzen, da sie sowohl von der Estergruppe als auch von der potentiellen Estergruppe des Oxazolrings aktiviert wird. Demnach sollte es möglich sein, diese Stelle zu deprotonieren, elektrophil anzugreifen und so zu interessanten polyfunktionellen Verbindungen zu gelangen.



82a

Die anschließende Öffnung des Oxazol-Rings dürfte zwar schwierig, aber mit geeigneten Methoden dennoch zu erreichen sein.

Vorversuche in dieser Richtung verliefen durchaus vielversprechend. Dabei wurde in Handversuchen nach Methoden, die von **Meyers**[108] und **Collington**[108] für ähnliche Systeme ausgearbeitet wurden, mit LDA oder BuLi deprotoniert und mit Elektrophilen umgesetzt. In allen Fällen hatte das Edukt vollständig abreagiert und es waren neue Produkte entstanden, die im Rahmen dieser Arbeit aber nicht weiter untersucht werden konnten.

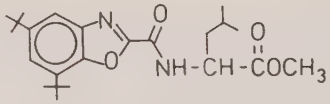
4.2.3 Reaktionen mit Peptiden

Vorrangig wurden die Reaktionsmöglichkeiten des Chinons **57** mit Peptiden mit freier Aminogruppe untersucht.

4.2.3.1 Gly-Gly-AS-Methylesterhydrochlorid*) und Chinon **57**

Zunächst wurden im Arbeitskreis **Steglich** vorhandene Peptide eingesetzt**). Schutzgruppen wie BOC oder Z wurden nach bekannten Methoden abgespalten.

Als erstes Peptid wurde Gly-Gly-LeuOMe mit dem Chinon umgesetzt. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur ließen sich auf dem DC neben einem blau fluoreszierenden Hauptprodukt mehrere Nebenprodukte sowie auch nicht umgesetztes Chinon erkennen. Das fluoreszierende Hauptprodukt wurde über mehrere Kieselgelsäulen chromatographiert. Das ^{1}H-NMR-Spektrum lieferte ein verblüffendes Resultat: nachdem alle vorhandenen Signale zugeordnet waren, fehlten die Signale einer Glycin-Einheit. Auch das Massenspektrum zeigte keine Masse an, die einem Kondensationsprodukt des Chinons mit dem Tripeptid entsprach; und eine Glycin-Einheit fehlte ebenfalls. Aufgrund der vorhandenen Spektren wurde der Verbindung die Benzoxazol-Struktur **83a** zugeordnet.



83a

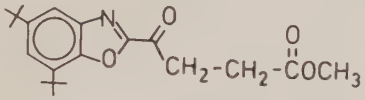
In dem Benzoxazolring findet man eine maskierte Glycineinheit wieder; der Leucin-Rest bleibt unverändert vorhanden.

---

*) Erklärung: AS steht für alle Aminosäuren ≠ Glycin

) An dieser Stelle bedanke ich mich herzlich bei Herrn Dr. **A. Olbrich für die Überlassung einiger Peptide.

Zur Kontrolle wurde ein weiteres Tripeptid, und zwar Gly-Gly-ß-AlaOMe, mit dem Chinon umgesetzt. Das ^{1}H-Spektrum dieser Substanz zeigte deutlich die Signale der ß-Ala-Einheit und die eines Benzoxazolrings, während die einer zweiten Gly-Einheit wiederum fehlen. Analog **83a** war Verbindung **83c** entstanden.

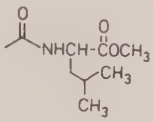
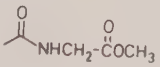
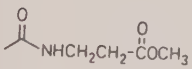


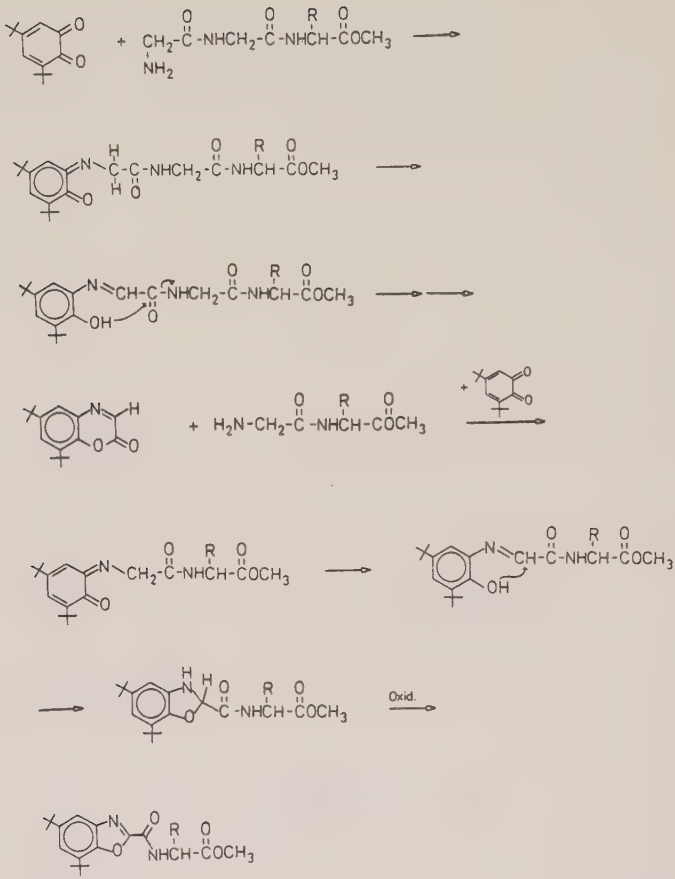
83c

Offenbar ist in beiden Fällen eine Glycin-Einheit aus dem Peptid abgespalten worden. Die Reaktion könnte folgendermaßen abgelaufen sein (Schema 8):

Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Tabelle 4 Reaktionsprodukte der Reaktion Chinon **57** mit Tripeptiden des Typs Gly-Gly-ASOMe

	Ausgangspeptid methylester	Rest R	Ausbeute	Reaktions-dauer	Fluor-eszenz bei 366 nm
83a	Gly-Gly-LeuOME		49%	16 h	blau
83b	Gly-Gly-Gly-OMe		17%	72 h	blau
83c	Gly-Gly-ßAlaOme		25%	36 h	blau

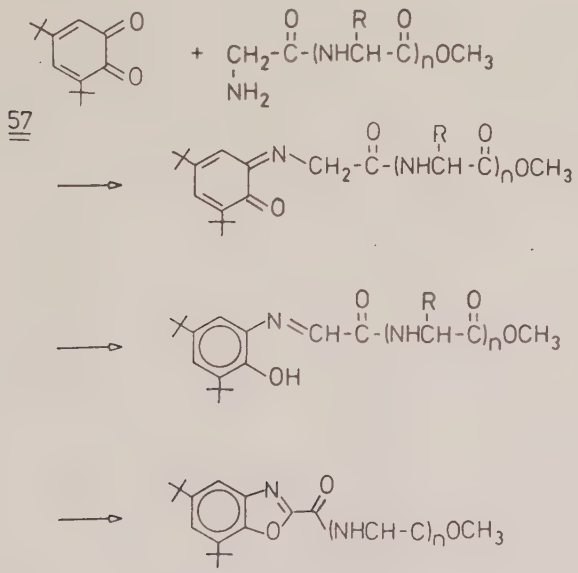


Schema 8: Mechanismus der Glycin-Abspaltung aus Peptiden der Art Gly-Gly-ASOMe

4.2.3.2 Gly-$(AS)_n$OMe und Chinon **57**

Um zu prüfen, wie die Reaktion verläuft, wenn im eingesetzten Peptid nicht zwei Glycin-Reste unmittelbar miteinander verknüpft sind, wurde das Chinon **57** mit mehreren Di- bzw. Tripeptiden der Art Gly-ASOMe bzw. Gly-AS-A-OMe umgesetzt.

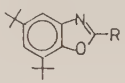
In allen Fällen verlief die Reaktion ohne Glycinabspaltung und ergab die Benzoxazolderivate **84a-d**, die in Tabelle 5 aufgeführt sind.

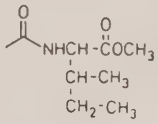
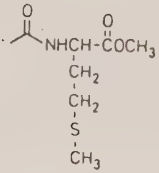
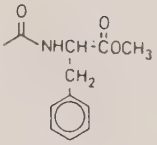
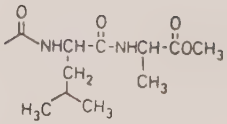


57

84a-d

Tabelle 5 Reaktionsprodukte bei der Reaktion von Chinon **57** mit Peptiden der Art Gly-$(AS)_n$OMe



Nr.	Ausgangspeptid methylester (HCl)	Rest R	Ausbeute	Reaktions-dauer	Fluor-eszenz bei 366 nm
84a	GlyIleOMe		34%	15 h	blau
84b	GlyMetOMe		31%	48 h	blau
84c	GlyPheOMe		50%	24 h	blau
84d	GlyLeuAlaOMe		41%	48 h	blau

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die Reaktion mit Peptidestern der Art Gly-Gly-ASOMe so abläuft, daß sich zunächst ein Benzoxazinderivat bildet, das dann unter Abspaltung eines um eine Glycineinheit kürzeren Peptidrestes gespalten wird. Im zweiten Reaktionsschritt reagiert der abgespaltene Peptidrest mit überschüssigem Chinon **57** zum Benzoxazol **83**.

Anders verläuft die Umsetzung mit Peptidestern der Art Gly-$(AS)_n$-OMe. Hier tritt ohne vorherige Glycinabspaltung eine Cyclisierung des primären Kondensationsproduktes zum Benzoxazol **84** ein.

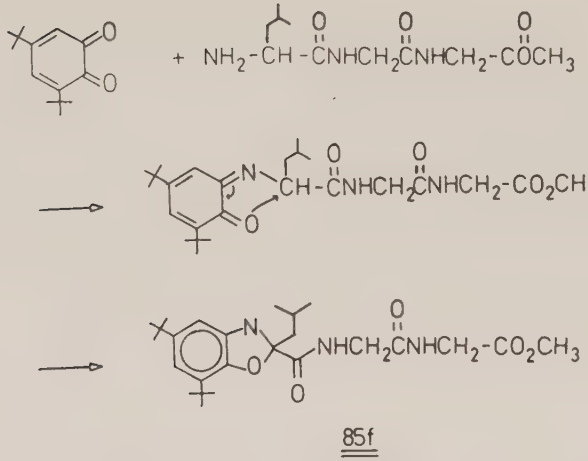
Die Gründe für dieses unterschiedliche Verhalten konnten bislang noch nicht geklärt werden.

4.2.3.3 Peptide mit längerkettigen N-terminalen Aminosäuren

Den im vorangegangenen Kapitel beschriebenen Untersuchungen war gemeinsam, daß es sich bei den eingesetzten Peptiden ausschließlich um Peptide mit Glycin als N-terminaler Aminosäure handelte. Wichtig erschien es uns, diese Reaktion mit Chinon **57** auch auf Peptide mit längerkettigen N-terminalen Aminosäuren anzuwenden.

Die Reaktion mit Leu-Gly-GlyOMe lieferte nach chromatographischer Reinigung ein relativ polares, schaumiges Hauptprodukt, dessen IR-Spektrum sich durch das Fehlen einer C=N-Doppelbindungsbande, wie sie in den Benzoxazolspektren vorliegt, auszeichnete.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum fiel auf, daß beide Aromatenprotonen hochfeldverschoben waren. Signalgruppen zweier Glycin-Methylenprotonen waren ebenso vorhanden wie die Isopropylgruppe des Leucins. Zwei Amid-NH-Signale im Aromatenbereich sowie ein NH-Signal bei δ = 2.9 ppm zeigten an, daß alle peptidisch verknüpften Aminosäuren im Produkt vorhanden sind, wie in Schema 9 vorgeschlagen.



85f

Schema 9: Reaktion des Chinons **57** mit Leu-Gly-Gly-OMe

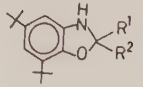
Die Oxidation des Dihydrobenzoxazols **85** zum Oxazol, wie in Schema 7 und 8 , ist hier wegen der Seitenkette am C_2 nicht möglich und die Verbindung bleibt auf der Dihydrobenzoxazolstufe stehen.

Anschließend wurden weitere Peptide mit dem Chinon umgesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.

Als Nebenprodukte wurden in einigen Fällen dünnschichtchromatographisch die Oxazinone aus der N-terminalen Aminosäure mit Chinon **57** nachgewiesen, wie sie in Kap. 4.1.1 beschrieben sind.

Eine Ausnahme vom normalen Reaktionsverlauf stellte die Umsetzung von Leu LeuOMe mit Chinon dar, bei der neben dem erwarteten Produkt **85d** (s. Tabelle 6) in gleicher Ausbeute ein gelber Feststoff entstand. Das hochaufgelöste Massenspektrum dieser Verbindung ergab eine gegenüber dem Dihydrobenzoxazol **85d** um zwei H verminderte Summenformel von $C_{27}H_{42}O_4N_2$. Betrachtet man das ^{1}H-NMR-Spektrum (s. Anhang), so fällt neben den Signalen der t-Butylgruppen und den vier Methylsignalen der zwei Isopropylgruppen besonders das tieffeldverschobene Heptett eines Isopropyl-H bei δ = 2.2 ppm auf.

Tabelle 6 Reaktionsprodukte des Chinons **57** und Peptiden der Art AS 1≠ Gly, AS 2, 3 ≠ Gly oder = Gly



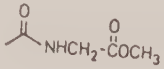
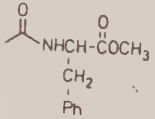
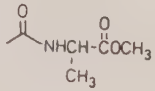
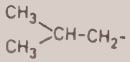
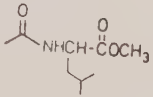
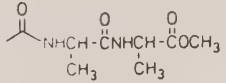
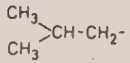
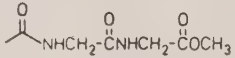
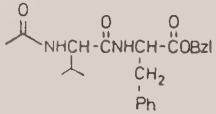
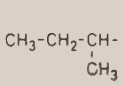
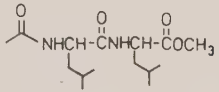
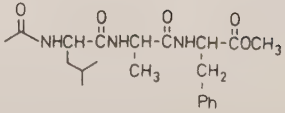
Nr.	Ausgangspeptid-ester (HCl)	Rest R_1	Rest R_2	Ausbeute	Reaktions-dauer	Fluoreszenz bei 366 nm
85a	AlaGlyOMe	CH_3-		63%	48 h	löscht
85b	AlaPheOMe	CH_3-		20%	48 h	löscht
85c	PheAlaOMe	Ph-		24%	48 h	gelb
85d	LeuLeuOMe			30%	48 h	blau

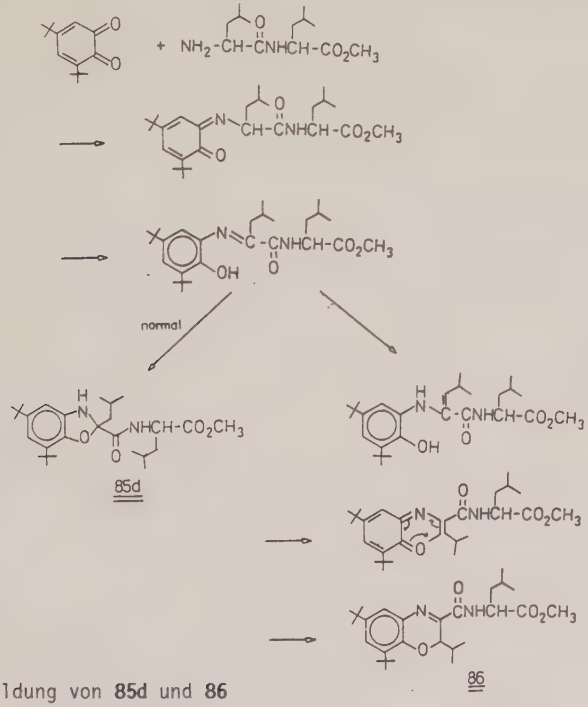
Tabelle 6 (Fortsetzung)

Nr.	Ausgangspeptid-ester (HCl)	Rest R_1	Rest R_2	Ausbeute	Reaktions-dauer	Fluoreszenz bei 366 nm
85e	PheAlaAlaOMe	Ph-		39%	48 h	gelb
85f	LeuGlyGlyOMe			13%	48 h	gelb
85g	ValValPheOBzl			23%	48 h	blau
85h	IleLeuLeuOMe			78%*)	48 h	löscht
85i	ValLeuAlaPheOMe			69%*)	72 h	löscht

*)

Ebenfalls tieffeldverschoben ist ein einem H entsprechendes Signal bei δ = 5.28 ppm. Sowohl die Spektren als auch die gelbe Farbe der Verbindung stehen gut im Einklang mit der Struktur **86**. Sie kann auf folgendem Wege entstanden sein (Schema 10).

Möglicherweise tritt diese Reaktion auch bei der Umsetzung anderer Peptidester mit Chinon **57** ein, jedoch in viel geringerem Ausmaß, so daß entsprechende Verbindungen nicht gefunden wurden.



Schema 10: Bildung von **85d** und **86**

4.2.4 Peptidabbau

Bei fast allen eingesetzten Peptiden wurde im Dünnschichtchromatogramm nach der Umsetzung zu Dihydrooxazolen **85a-i** eine Spur des aus der N-terminalen Aminosäure und Chinon **57** gebildeten Oxazinons nachgewiesen. Daher konnte angenommen werden, daß eine partielle Spaltung der Verbindungen **85a-i** eintrat. Es sollte möglich sein,

diese Spaltung gezielt zu steuern und die eingesetzten Peptide so vom N-terminalen Ende her schrittweise in die einzelnen Aminosäuren aufzuspalten.

4.2.4.1 Spaltungsversuche

Gegenüber verdünnten Säuren wie Zitronensäure, 2N HCl, und Essigsäure waren die dargestellten Dihydrobenzoxazole **85** recht stabil. Es fanden sich jeweils nur Spuren eines Abbauproduktes.

Erheblich bessere Ergebnisse wurden mit TFA erzielt. (**85b**) wurde über Nacht mit TFA bei Raumtemperatur gerührt. Das entstandene braune Öl wurde mit wenig Ether überschichtet und kräftig gerührt, bis es z.T. kistallisierte.

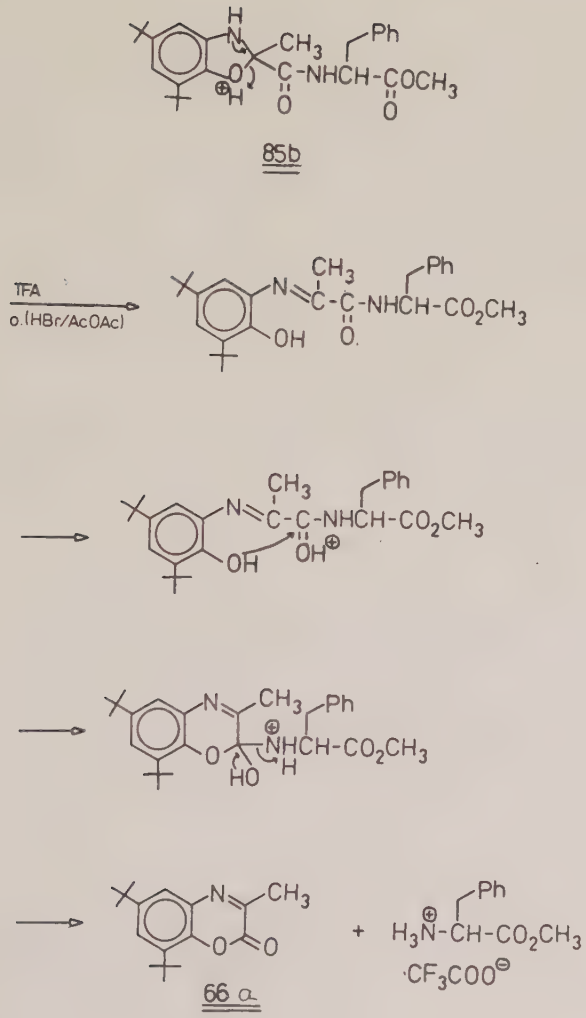
Die überstehende Lösung wurde abpipettiert und dünnschichtchromatographisch untersucht. Sie enthielt neben einigen Nebenprodukten wie dem Trimeren (s. Kap. 4.1.3.2) das 2-Methylbenzoxazinon **66a**, das außer durch die charakteristische Fluoreszenz auch durch das ^{1}H-NMR-Spektrum nachgewiesen wurde (Schema 11).
Der Feststoff wurde aufgrund des ^{1}H-NMR-Spektrums als PheOMe (xCF_3COOH) identifiziert.

Wenn es gelänge, diese Reaktion auf längere Peptide zu übertragen und sie als Reaktionsfolge durchzuführen, so hätte man eine neue Methode zur Verfügung, Peptide vom N-terminalen Ende aus zu spalten und ihre Sequenz zu analysieren.

4.2.4.2 Sequenzanalyse von Peptiden und Proteinen

Erstes Ziel einer Sequenzanalyse von Proteinen und deren Untereinheiten der Peptide ist die Identifizierung der C- und der N-terminalen Aminosäuren. Unterwirft man ein Protein einer hydrolytischen Spaltung, so können zwar die einzelnen Peptidreste und die sie aufbauenden Aminosäuren analysiert werden. Aufschluß über ihre Sequenz erhält man jedoch nicht.

Die chemischen Methoden der Endgruppenbestimmung beruhen meistens



Schema 11: Spaltung des Dihydrobenzoxazols **85b** in das Benzoxazinon **66a** und PheOMe

auf der Umwandlung oder Blockierung der terminalen Aminosäurefunktion[111]. Neben der **Sanger'schen**[112] Dinitrophenyl(DNP)-Methode, in der das Peptid mit 2,4-Dinitrofluorbenzol (**Sangers Reagenz**) umgesetzt wird und die gebildete DNP-Aminosäure nach der Hydrolyse extrahiert und chromatographiert wird, und der empfindlicheren Dansyl-(5-Dimethylaminonaphthalinsulfonyl)-Methode[113] ist die Bestimmung nach **Edman** [114-117] die gebräuchlichste für die Analyse der N-terminalen Aminosäure. Für den stufenweisen Peptidabbau vom N-terminalen Kettenende ist der kontinuierliche durchzuführende Edman-Abbau die wichtigste Methode überhaupt (Schema 12)*).

4.2.4.3 Peptidabbau vom N-terminalen Kettenende her

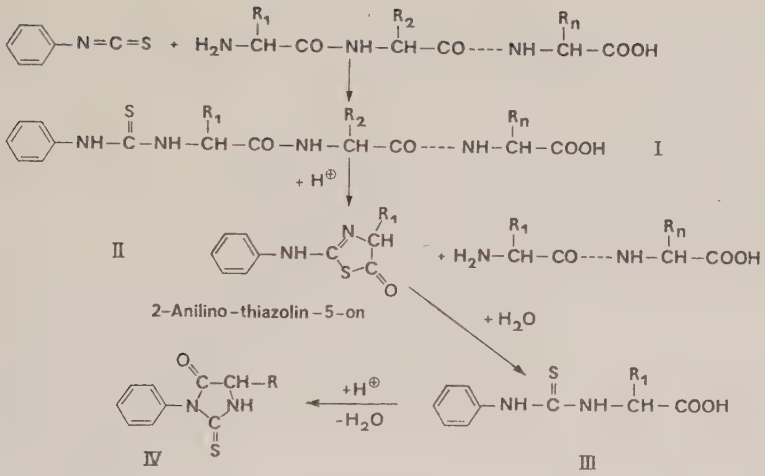
Nachdem die Benzoxazin-Spaltung an einem Dipeptid gelungen war, wurde die Möglichkeit eines stufenweisen Peptidabbaus untersucht. Mit einigen Peptiden wurden Handversuche nach Schema 13 durchgeführt.

Es stellte sich heraus, daß das System HBr/Eisessig, das auch zur Deblockierung der Z-geschützten Peptide verwendet wird, bei den längerkettigen Peptiden bessere Ergebnisse zeigt als die Spaltung mit TFA. Darüber hinaus sind die Hydrobromide der abgespaltenen Restpeptide oft recht schwer löslich und fallen als amorphe Feststoffe an.

Zum Abbau werden die Dihydrobenzoxazole **85** mit wenig HBr/Eisessig versetzt und ca. 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Vakuum wird das ölige Produkt etwas eingeengt und mit wenig MeOH/Ether überschichtet. Nach kräftigem Rühren befindet sich in der etherischen Phase das abgetrennte Oxazinon der N-terminalen Aminosäure. Der Rückstand, der meist als Öl bzw. im Fall schwerlöslicher Peptidhydrobromide als Feststoffbrei vorliegt, wird mit Acetonitril aufgenommen und mit überschüssigem Et_3N sowie mit der berechneten Menge Chinon versetzt. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wird wäßrig aufgearbeitet und das ölige Produkt erneut mit HBr/Eisessig behandelt.

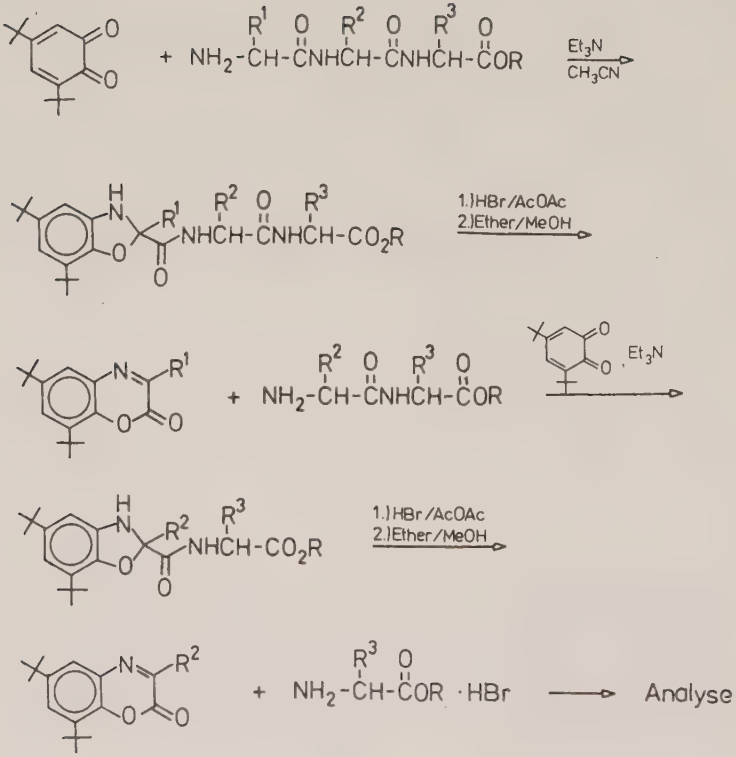
---

*) Das Schema und die nachstehende Erklärung wurden Lit.[111] entnommen.



Durch Umsetzung des abzubauenden Peptides mit Phenylisothiocyanat bei pH 9 und 40 °C entsteht zunächst ein Thioharnstoff-Derivat (*I*), das in saurer Lösung in 2-Anilinothiazolin-5-on (*II*) und in die um eine Aminosäure verkürzte Peptidkette gespalten wird. Das relativ instabile Thiazolon-Derivat ist für die Identifizierung ungeeignet. Es wird zur Phenylthiocarbamylsäure (PTC-Derivat, *III*) hydrolysiert, die unter Ringschluß in das 3-Phenyl-2-thiohydantoin (PTH-Aminosäure, *IV*) übergeht. Die direkte Isomerisierung des Thiazolons zum Thiohydantoin erfolgt beim Erhitzen unter Wasserausschluß. Die gebildeten PTH-Aminosäuren werden extrahiert und papier-, dünnschicht- oder gaschromatographisch getrennt. Die quantitative Bestimmung erfolgt UV-spektroskopisch bei 268—270 nm. Das Restpeptid wird isoliert und für den nächsten Abbauzyklus vorbereitet.

Schema 12: Der Edman-Abbau



Schema 13: Peptidspaltungen und Sequenzanalyse über die Dihydrobenzoxazole

Da das ölige Produkt neben unumgesetztem Chinon sehr viele Nebenprodukte enthält, könnte an dieser Stelle eine chromatographische Trennung durchgeführt werden. Sie ist aber nicht unbedingt notwendig, da das Chinon den weiteren Reaktionsablauf nicht zu stören scheint.

Nach wiederum 15 h Rühren in HBr/Eisessig wird, wie vorn beschrieben, verfahren. Die etherische Lösung enthält die ehemals zweite Aminosäure des Tripeptids als Benzoxazinon, während der Rückstand die letzte Aminosäure enthält, die nun entweder nochmals in das Benzoxazinon überführt oder nach kurzer Reinigung direkt analysiert werden kann.

Ein solcher Abbau wurde von uns an einigen kurzen Peptiden wie ValValPheOBzl, PheAlaAlaOMe, IleLeuLeuOMe ohne Schwierigkeiten durchgeführt. Die jeweilig entstandenen Aminosäuren in ihrer maskierten Oxazinonform wurden dünnschichtchromatographisch durch ihre charakteristische Fluoreszenz und Vergleich mit vorhandenen Proben sowie auch ^{1}H-NMR-spektroskopisch und z.T. auch massenspektroskopisch nachgewiesen. Das 3-Benzylbenzoxazinon konnte nicht im DC nachgewiesen werden, da es sich, wie vorher beschrieben, schlecht bildet. Als C-terminales Kettenglied wurde PheOBzl direkt durch ^{1}H-NMR-Spektrum nachgewiesen.

Nach der Abspaltung des Ile-Oxazinons vom IleLeuLeu-Tripeptid und Umsetzung des Restpeptids mit Chinon wurden wieder wie vorn beschrieben zwei Produkte erhalten, es wurde aber ohne weitere Trennung weiter gespalten.

4.3 Ausblick

Die vorangegangenen Versuche zeigen die vielfältigen Reaktionsmöglichkeiten, die sich aus der Kondensation von 3,5-Di-*t*-1,2-benzochinon **57** mit verschiedenen Aminokomponenten ergeben.

Besonders aussichtsreich erscheint es, die geschilderte Abbaureaktion von Peptidestern via Dihydrobenzoxazole weiter zu verfolgen.

Die Grenzen dieser Methode liegen nach derzeitigem Kenntnisstand in zwei Punkten. Zum einen reagieren offensichtlich Aminosäureester mit mehreren Funktionalitäten nicht eindeutig zu Benzoxazinonen. Ob sie sich als *N*-terminaler Baustein von Peptiden zu den Dihydrobenzoxazolen umsetzen, ist noch zu klären. Zum zweiten verläuft die Reaktion der Peptidester nicht einheitlich und z.T. nur in niedrigen Ausbeuten, so daß zu viele chromatographische Trennungen zum Erhalt der reinen Dihydrobenzoxazole nötig sind.

Vorteile dieses Abbauverfahrens gegenüber anderen sind die sehr milden Kondensationsbedingungen (Kühlung oder Raumtemperatur), die milden Abspaltungsbedingungen und die nicht erforderliche pH-Kontrolle.

Neben einer Optimierung müßte geprüft werden, ob geeignete Nachweisverfahren für die abgespaltenen Benzoxazinone **66** gefunden werden können, die den sukzessiven Peptidabbau (ähnlich dem *Edmann*-Abbau) mit parallelgeschalteten Analysenverfahren, z.B. mit UV-Detektoren bzw. MS-Kontrolle ermöglichen.

II. Experimenteller Teil

Spektren	Die Spektren wurden an folgenden Geräten aufgenommen:
- IR	Pye Unicam SP 1100 Infrared Spectometer
- ^{1}H-NMR	Varian EM 390, Bruker WH 90 und WM 400. δ-Werte in ppm (TMS als innerer Standard), Kopplungskonstante in Hertz. Die Mengenverhältnisse wurden aus der Integralen abgeschätzt. Multiplizitäten: s= Singulett, d= Dublett, t= Triplett, q= Quartett, m= Multiplett, h= Septett.
- ^{13}C-NMR	Bruker WP 80, Bruker WH 90 und WH 400.
- MS	A.E.I., MS 30 und MS 50 mit Datenverarbeitung DS 50, 70 eV-Spektren, Probenaufgabe über Direkteinlaß (DE) oder Hotbox (HB) bei jeweils angegebener Temperatur.
Schmelzpunkte	SMP-20 Büchi und Mikroskop-Heiztisch der Firma Reichert, Wien. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.
Siedepunkt	Nicht korrigiert
Elementaranalyse	Mikroanalytische Abteilung des Instituts für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn.
DC-Chromatographie	DC-Alufolien mit Fluoreszenzindikator (254 nm), Merck.
Säulenchromatographie	Kieselgel (0.06 - 0.1 mm) von Macherey und Nagel, Riedel de Haen, Woelm.

A. Oxazolin-5-one

4-(2-Methylcyclohexyliden)-2-phenyl-oxazolin-5-on (16)

13.8 g (= 0.15 mol) 2-Methylcyclohexanon (techn.) und 17.9 g (= 0.1 mol) Hippursäure werden in (0.5 mol) = 51 g Acetanhydrid gelöst und mit (0.05 mol) = 19 g Blei-II-Acetat versetzt. Nach Zugabe von ca. 400 ml THF läßt man 36 h refluxieren. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegeben und mit Methylchlorid extrahiert; anschließend wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittel in Vakuum bleibt ein braunes Öl zurück, das über Kieselgel mit Methylenchlor als Eluens chromatographiert wird. Umkristallisation des gelblichen Feststoffes aus Methanol/Methylenchlorid ergibt weiße Kristalle mit dem Schmp.: 112-114°C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.88 (d, **J**= 6, 1.5H), 1.73 (s, br, 7H), 2.95 (dd, **J**= 6, **J**= 16, 2H), 3.31-3.89 (m, 1H), 7.4-7.57 (m, 3H), 7.98-8.13(m, 2H).

4-(2-Methylcyclohexyliden)-2-phenyl-oxazolin-5-on (13)

18.5g (0.2 mol) 2-Methylcyclohexanon (Aldrich), 17.9 g (0.1 mol Hippursäure und 19 g (0.05 mol) Blei-II-acetat werden in 51 g (0.5 mol) Essigsäureanhydrid gelöst und nach Zugabe von 400 ml THF 3 d am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegeben und mit Methylenchlorid extrahiert; nach Waschen mit Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung wird das Lösungsmittel in Vakuum abgedampft. Der ölige Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenchlorid/Petrolether (4:1) chromatographiert.

Ausbeute: 22%, weiße Kristalle; Fp.: 122°C (EtOH/Hexan)

IR (KBr): 1800, 1770, 1665 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ = 1.04 (d, **J**= 6, 3H), 1.37-1.93 (m, 8H) 2.05 (m, br, **J**= 1 H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.93-7.96 (m, 2H).

^{13}C ($CDCl_3$): δ = 18.638 (CH_3), 20.307, 24.405, 28.109, 33.118, 33.755 (4xCH_2, 1xCH), 126.370 (q C), 127.736 (arom. CH), 128.829, 132.382 (2x2 arom. CH), 159.276 (q C), 165.650, 165.954 (C=N u. C=O).

MS (DE 180°C): m/e: 256 (M+1, 4%), 255 (M^+, 23%), 210 (8%),
161 (33%), 122 (18%), 105 (100%), 77 (51%).

HR: $C_{16}H_{17}NO_2$ Ber.: 255.1260 Gef.: 255.1246

$C_{16}H_{17}O_2N$ (255.32)	Ber.:	C 75.269	H 6.712	N 5.486
	Gef.:	C 75.368	H 6.765	N 5.484

Überführung des labilen Isomers **16** in das stabile **13**

0.1 g **16** (4 mmol) werden in 5 ml Pyridin 15 min. bei Raumtemperatur gerührt, dann auf Salzsäure/Eis gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Waschen mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, trocknen mit Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergibt 0.1 g eines Gemisches von stabil **13**/**16** labil Isomer von 80:20 (geschätzt nach Integral).

4-(Cyclopentyliden)-2-phenyl-oxazolin-5-on (**15**)

5.2 g (0.06 mol) Cyclopentanon und 5.4 g (0.03 mol) Hippursäure werden in 17 g (0.16 mol) Essigsäureanhydrid gelöst, mit 6.3 g (0.016 mol) Blei-II-Acetat versetzt und in 150 ml THF 2 d unter Rückfluß gekocht. Die Mischung wurde auf Eis/Wasser gegeben, mit Methylenchlorid extrahiert und mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel in Vakuum abgedampft und der ölige Rückstand über Kieselgel mit Methylenchlorid als Eluens chromatographiert.
Ausbeute: 1.2g /18% weiße Kristalle (Methylenchlorid/Methanol)
Fp.: 112°C
IR (KBr): 1790, 1685
^1H-NMR (90 MHz) δ = 1.73-1.95 (m, 4H), 2.82-3.0 (m, 4H),
7.26-7.55 (m, 3H), 7.98-8.11 (m, 2H).
^{13}C-NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ = 25.635, 26.574, 32.497, 33.986,
126.267, 127.659, 128.597, 128.824,
132.417, 160.091, 164,688, 165,464.

MS (DE 170°C): m/e: 228 (M+1, 9%), 227 (M^+, 50%), 199 (22%), 106 (12%), 105 (100%), 94 (39%), 77 (59%), 51 (14%).

HR (M^+): $C_{14}H_{13}NO_2$ Ber.: 227.0946 Gef.: 227.0946

$C_{14}H_{13}O_2N$ (227.261) Ber.: C 73.98 H 5.76 N 6.16
Gef.: C 73.626 H 5.886 N 5.96

Darstellung der 4-Spirocyclopropan-2-oxazolin-5-one **25** und **26**

2.5 g (0.01 mol) **13** bzw. 1 g (0.0044 mol) **15** werden in THF gelöst und mitca. 50 ml etherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach Einstreuen einer Spatelspitze Kupferpulver wird über Nacht stehengelassen, filtriert und eingedampft.

Ist die Reaktion noch nicht vollständig, so wird nochmals mit Diazomethanlösung und Katalysator versetzt und nochmals eine Nacht stehengelassen.

3-Phenyl-1-oxo-2-oxa-4-aza-7-methyldispiro[4.0.5.1]-
-doceca-3-en (**25**)

Ausbeute: 99% weiße Kristalle
Fp.: 141°C (Ethanol)
IR (KBr): 1795, 1690 cm^{-1}.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0.98 (d, **J**= 7 Hz, 3H), 1.36-1.92 (m, 10H), 2.02 (m, br, **J**= Hz, 1H), 7.43-7.54 (m, 3H), 7.95-7.98 (m, 2H).

HR: $C_{17}H_{19}NO_2$ Ber.: 269.1416 Gef.: 269.1387

$C_{17}H_{19}O_2N$ (269.342) Ber.: C 75.809 H 7.11 N 5.20
Gef.: C 76.066 H 7.408 N 5.393

3-Phenyl-1-oxo-2-oxa-4-aza-dispiro[4.0.4.1]-undeca-3-en (**26**)

Ausbeute: quantitativ, weiße Kristalle
Fp.: 129-131°C (Methanol-Methylenchlorid)
IR (KBr): 1815, 1640 cm^{-1}.
^{1}H-NMR (90 MHz/$CDCl_3$) δ = 1.58-2.31 (m, 10H), 7.38-7.53 (m, 3H), 7.77-8.04 (m, 2H).

MS (DE 180°C): m/e: 241 (16%, M^+), 211 (8%), 168 (39%), 136 (9%), 108 (28%), 105 (100%), 81 (15%), 77 (44%).

HR: $C_{15}H_{15}NO_2$ Ber.: 241.1103 Gef.: 241.1122

$C_{15}H_{15}O_2N$ (241.289) Ber.: C 74.668 H 6.266 N 5.805
Gef.: C 74.638 H 6.565 N 5.627

4-(6-Methyl-1-cyclohexen-1-yl)methyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (**30**)

2.5 g (0.009 mol)**25** werden in 20 ml abs. Toluol 2 d refluxiert. Nach Abdampfen des Toluols in Vakuum verbleiben weiße Kristalle.

Ausbeute: quantitativ

Fp.: 110°C (n-Hexan)

IR (KBr): 1805, 1765, 1670 cm^{-1}.

^{1}H-NMR (400 MHz, hochaufgelöst, $CDCl_3$): δ = 1.28 (d, **J**= 7 Hz, 3H), 1.38-2.04 (m, 8H), 2.28 (dtr, **J**= 7 Hz, **J**= 14 1H), 3.78-3.84 (m, 1H), 3.87 (s, br. 1H), 7.46-7.58 (m, 3H), 8.02 - 8.08 (m, 2H).

MS (DE 180°C): m/e: 269 (M^+, 0.2%) (HR) 255 (M^+-CH_2, 58%), 240 (7%), 227 (7%), 210 (17%), 161 (55%), 122 (21%), 105 (100%), 77 (63%).

HR: $C_{17}H_{19}NO_2$ Ber.: 269.1416 Gef.: 269.1409

4-(2-Methylcyclohexenyl)-2-phenyl-oxazolin-5-on (**13**)
nach **Takagaki**[20] via (**5**)

Man rührt 84 mmol (15 g) Hippursäure in 200 ml abs. Methylenchlorid (Baker) und 80 mmol (16.4 g) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid 2 h bei Raumtemperatur, läßt die Mischung über Nacht bei -15°C stehen, saugt von ausgefallenem Harnstoff ab und destilliert das Solvent im Vakuum ab. Die ausfallenden gelben Kristalle werden an der Ölpumpe getrocknet und ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Das Rohprodukt wird in abs. Methylenchlorid gelöst und unter Argon mit 8.8 g (80 mmol) Trimethylchlorsilan und 10 ml(80 mol) Triethylamin versetzt. Die Mischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, Triethylammoniumchlorid wird abfiltriert und das Filtrat destilliert.

Sp.: 101°/2 mm Hg

Ausbeute: 9.4 g (62%) gelbes Öl (Lit.: 79%)

2-Methylcyclohexandiethylacetal (**38**) [62]

0.1 mol (12 g) 2-Methylcyclohexanon werden in 46 ml abs. Äthanol und 0.05 ml konz. Salzsäure gelöst und mit 0.1 mol (14.8 g) ortho-Ameisensäuretriethylester versetzt. Unter Feuchtigkeitsausschluß wird 48 h stehengelassen, dann vom Salz abfiltriert, mit Piperidin alkalisiert und fraktioniert.
Sp.: 73°C (Wasserstrahl)

4-(-Methylcyclohexenyl)-2-phenyl-oxazolin-5-on (**13**)[20,42]

Zu einer Lösung von 0.4 ml Titantetrachlorid (0.04 mol) und 1 ml Titanisopropylat (0.04 mol) in abs. Methylenchlorid werden bei -40°C unter Argon 1.9 g Acetal (0.01 ml) und 1.73 g (0.01) mol Silylenolether **5** gegeben. Nach 4 h rühren bei -40° läßt man auf RT kommen, gießt in 2 N Salzsäure ein, extrahiert mit Methylenchlorid, neutralisiert mit ges. Kaliumcarbonatlösung und befreit in Vakuum vom Lösungsmittel. Von den entstehenden zwei Produkten wurde das Unpolarere über Kieselgel/Methylenchlorid chromatographiert. Nach Umkristallisation (Ethanol) erhält man 271 mg (10%) gelber Nadeln.
Fp.: 122°C
^{1}H-NMR-Spektrum stimmt mit Verb. (**13**) überein.

Allgemeine Vorschrift zur Veresterung der Hippursäure

1 g p-TosOH und 120 g Hippursäure werden in 70 ml abs. Alkohol 10 h am Rückfluß gekocht, 2x mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und aus Essigester/Petrolether umkristallisiert.
Ausbeute: 90%
Fp.: R = CH_3: 140°C
R = C_2H_5: 61°C

2-Bromhippursäureethylester (**52**)[45]

3.82 g Hippursäureethylester (18.4 mmol) und 0.1 g Azobisisobutyronitril werden in heißem abs. Tetrachlor-Kohlenstoff gelöst. Innerhalb von 45 min. werden in der Siedehitze (Bestrahlen mit 200 Watt Glühbirne) 3.1 g Brom in 30 ml Tetrachlorkohlenstoff

zugetropft, so daß die Lösung eine schwache gelb- bis orange-Färbung beibehält.

Nach Beendigung der Bromzugabe refluxiert man noch 1 h, dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab und kristallisiert aus abs. Essigester/Petrolether um.
Ausbeute: 86%

2-Dimethylphosphono-hippursäureethylester (**40**)[45]

3.0 g Bromhippurester **52** (10.48 mmol) in 25 ml abs. THF werden bei -40 bis -20°C unter Argon mit 1.35 ml (11 mmol) Phosphorigsäuretrimethylester versetzt.

Man entfernt die Kühlung und läßt aufwärmen. Bei ca. 20°C startet die schwach exotherme Reaktion unter Methylbromidabspaltung.
Man rührt noch 3 h bei 35°C, dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab und kristallisiert den Rückstand aus heißem Essigester/Petrolether um.
Ausbeute: 98.5%
Fp.: 99°C

Phosphorsäure-di-ethylesterchlorid (**42**)[50]

Zu einer Lösung von 42 g (0.3 mol) Phosphortrichlorid in 210 ml Benzol tropft man bei 40°C während 20 min. 42 g abs. Ethanol. Anschließend werden bei 30°C innerhalb 35 min. 42 g (0.3 mol) Sulfurylchlorid gelöst in 50 ml Benzol hinzugesetzt. Nach 0.5 h rühren wird unter vermindertem Druck destilliert.
Sp.: 80°C (Wasserstrahl)
Ausbeute: 66% (Lit. 91%)

Cyclisierungsreaktionen der **N**-Acyl-Aminosäure-Ester

Allgemeine Vorschrift:

Methode A

Zu 20 mmol **N**-Acylaminosäure und 60 mmol Triethylamin in 60 ml Acetonitril werden bei 0 - 5°C innerhalb von ca. 30 min. 40 - 45 mmol Phosgen (das entspricht 20 ml einer 20%igen Lösung Phosgen in Toluol) zugetropft. Nach 30 min. Rühren bei Raumtemperatur wird der Rückstand zwischen 150 ml Methylenchlorid und 100 ml Wasser verteilt. Die organ. Phase wird mit 2% Salzsäure gewaschen und über Nacht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gerührt, um das entstandene **N**, **N**-Diethylcarbamoylchlorid zu zerstören. Nach Trocknen wird eingedampft.

Methode B[57,58)]

10 g **N**-Acylaminosäureester werden mit 50 g Phosphorpentoxid vermischt und unter Feuchtigkeitsausschluß 3 - 4 h im Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird die steinharte Masse mit eisgekühlter verd. Natronlauge gelöst. Das sich abscheidende Öl wird ausgeäthert, die organ. Phase getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

Methode C[54)]

50 mmol **N**-Acylaminosäureester, 75 mmol Triphenylphosphan, 160 mmol Triethylamin und 75 mmol Hexachlorethan werden in abs. Acetonitril in einem verschließbaren Gefäß in ein 80°C heißes Ölbad gehängt und ca. 30 min. erhitzt (DC-Kontrolle).

Nach Beendigung der Reaktion wird eingedampft, mit wenig Methylenchlorid aufgenommen und unlösliches Triphenylphosphanoxid und Triethylaminhydrochlorid abfiltriert. Das Filtrat wird über Kieselgel mit Tetrachlorkohlenstoff: Aceton = 4:1 chromatographiert.

5-Ethoxy-2-phenyl-oxazolin-5-on (**46**)

Darst.: Cyclisierung nach **Appel**[52,53] Methode C

Ausbeute: 76%
Kieselgelsäule mit CCl_4 : Aceton = 4:1
IR (NaCl-Film): 1760, 1675, 1610, 1620 cm^{-1}
^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.57 (tr, **J**= 6 Hz, 3H), 4.13 (q, **J**= 6, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.3-7.46 (m, 3H), 7.83-8.03 (m, 2H).

4-Bromo-5-ethoxy-2-phenyl-oxazolin-5-on (**50**)

Zu 10 g (0.053 mol) **46** in 100 ml abs. Tetrachlorkohlenstoff werden bei 0°C, 7 g Brom in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff langsam zugetropft, so daß die Temperatur bei ungefähr 0°C bleibt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wäscht man mit verdünnter Natriumhydrogensulfitlösung, mit 10%iger Natronlauge und mit Wasser und trocknet über Magnesiumsulfat. Das braunrote, ölige Produkt wird über Kieselgel mit Methylenchlorid als Eluens chromatographiert.
Rohausbeute: 84%
Nach Säulenchromatographie: 21%
IR (NaCl-Film): 1765, 1655 cm^{-1}.
^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.44 (tr, **J**= 6, 3H), 4.38 (q, **J**= 6, 2H), 7.36-7.53 (m, 3H), 7.84-7.98 (m, 2H).
MS (DE 180°C) m/e: 269/267 (42%/44%), 241/239 (62/64%), 160 (5%), 132 (44%), 105/103 (100/85%), 77 (42%).
HR (M^+) $C_{11}H_{10}NO_2Br$ Ber.: 269.9886 Gef.: 269.9897

N-Benzoylglycinmethoxyethoxymethylester (**53**)

1.8 g (0.01 mol) Hippursäure und 1.8 g (0.015 mol) Methoxyethoxymethylchlorid werden mit 2.7 g (0.019 mol) Diisopropylethylamin versetzt und in 50 ml Methylenchlorid 24 h bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Verteilen zwischen Citronensäure/Methylenchlorid und Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat wird das Produkt vom

Lösungsmittel befreit.
Ausbeute. 82% weißer amorpher kristalliner Festkörper
Fp.: 180°C
IR (KBr): 3370, 1760, 1620, 1560 cm^{-1}.
^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.36 (s, 3H), 3.43-3.86 (m, 4H), 4.17 (d, J= 6, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.16-7.46 (m, 3H), 7.6 (d, br, J= 6, 1H), 7.73-7.93 (m, 2H).
HR (M^+) $C_{13}H_{17}NO_5$ Ber.: 267.1105 Gef.: 267.1154

N-Pivaloylglycin-ethylester (**54**)

25 g (0.2 mol) Glycinmethylesterhydrochlorid und 50 g Triethylamin (0.5 mol) werden in 500 ml Methylenchlorid 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend tropft man unter Eis/NaCl-Kühlung 25 g (0.2 mol) Pivaloylchlorid in 50 ml Methylenchlorid zu und rührt über Nacht beim Raumtemperatur. Die Aufarbeitung erfolgt durch Verteilung zwischen gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Methylenchlorid, anschließend wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft.
Ausbeute: 89% farbloses Öl, DC einheitlich
IR (NaCl-Film): 1770, 1660, 1540 cm^{-1}.
^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.27 (s, 9H), 3.75 (s, 3H), 4.02 (d, J= 6, 2H), 6.33 (s, br, 1H).
MS (DE 170°C) m/e: 174 (2%, M^{+1}), 173 (18%, M^+) 141 (5%), 118 (8%), 114 (14%), 88 (33%), 85 (16%), 57 (100%).
HR (M^+) $C_8H_{15}NO_3$ Ber.: 173.1088 Gef.: 173.1060
$C_8H_{15}NO_3$ (173.2114) Ber.: C 55.47 H 8.73 N 8.08
Gef.: C 55.40 H 9.028 N 7.990

B. Benzoxazinone und Benzoxazole

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 6,8-Di-t-butyl-1,4-benzoxazinon-Derivate **66a-f**

Zu 0.03 mol Aminosäureester und 0.06 mol Triethylamin in 100 ml abs. Acetonitril oder abs. THF werden bei 0°C 0.01 mol 3,5-Di-t-butyl-1,2-benzochinon gelöst in Acetonitril langsam zugetropft. Man rührt bei Raumtemperatur 24 - 72 h (DC-Kontrolle). Das Lösungsmittel wird z.T. im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit Citronensäure und Methylenchlorid extrahiert, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

Die öligen Produkte werden über Kieselgel mit Methylenchlorid als Eluens chromatographiert und ggff. aus n-Hexan umkristallisiert. Daten s. Tabelle 7.

3-Methyl-6,8-di-t-butyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazinon (**78**)

Zu einer Lösung von 35 ml Dimethylformamid, das voher durch mehrmaliges Evakuieren und Stickstoffdurchblasen sauerstofffrei gemacht wurde, gibt man 7 ml Hypophosphorige Säure und im Stickstoffgegenstrom 500 mg (0.0018 mol) **66a** und 4.76 g (0.013 mol) Chrom-(II)-Acetat.

Nach dem Farbumschlag von rot nach grün läßt man noch 0.5 h nachrühren, trennt dann den Feststoff ab und schüttelt das Filtrat mit Methylenchlorid und 3N HCl, bis die wäßrige Phase sauer ist. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat dampft man das Lösungsmittel im Vakuum ab, und chromatographiert das ölige Produkt über Kieselgel mit Methylenchlorid als Eluens.
Ausbeute: 69%
Fp.: 131-132°C (weiße Kristalle, Ethanol)
IR (KBr): 3395, 2990-3020, 1765, 1620 cm^{-1}
^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,27 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.55 (d, J= 6, 3H), 3.87 (q, J= 6, 1H), 6.5 (d, J= 2.5, 1H), 6.9 (d, J= 2.5= 1H), 8.05 (s, br, 1H).

Tabelle 7 Analytische Daten der Benzoxazinone **66a-f**

Nr.	R =	Ausbeute	Fp (°C)	Summenformel (Molmasse)		Verbrennungsanalyse C	H	N
66a	CH_3	65%	99 (Lit.[84]: 95°C)	$C_{17}H_{23}O_2N$ (273.37)	Ber.	74.69	8.48	5.12
					Gef.	74.58	8.47	5.16
66b	CH_3-CH_2	89%	Öl	$C_{18}H_{25}O_2N$ (287.40)			72)	
66c	$CH_3-CH(CH_3)$	84%	72-74 weiße Kristalle (Methylenchlorid)	$C_{19}H_{27}NO_2$			72)	
66e	$CH_3-S-CH_2-CH_2$	48%	Öl	$C_{19}H_{27}O_2NS$ (333.49		Ber. 333.1743 *)		
						Gef. 333.1763		
66f	$CH_3-CH(CH_3)-CH_2$	61%	85 weiße Kristalle (Ethanol/Methylenchlorid)	$C_{20}H_{29}O_2N$ (315.42)	Ber.	76.16	9.27	4.44
					Gef.	75.94	9.13	4.52

*) Keine richtige Analyse erhalten, deshalb Angabe des hochaufgelösten M^+

Tabelle 7 (Fortsetzung)

Nr.	IR	^{1}H-NMR
66a	(KBr) 1750 br, 1610	δ= 1.35 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 2.53 (s, 3H), 7.46 (d, **J** = 2, 1H), 7.58 (d, **J** = 2, 1H).
66b	72)	δ= 1.33 (tr, **J** = 4, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 2.93 (q, **J** = 4, 2H), 7.46 (d, **J** = 2, 1H), 7.58 (d, **J** = 2, 1H).
66c	72)	δ= 1.3 (d, **J** = 5.5, 6H), 1.35 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 3.42 (h, **J** = 5.5, 1H), 7.46 (d, **J** = 2, 1H), 7.58 (d, **J** = 2, 1H).
66e	(NaCl-Film) 1750 br, 1610	δ= 1.35 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 2.16 (s, 3H), 2.84 - 3.29 (m, 4H), 7.46 (d, **J** = 2, 1H), 7.58 (d, **J** = 2, 1H).
66f	(KBr) 1745, 1605	δ= 1.03 (d, **J** = 6, 6H), 1.33 (s, 9H), 1.5 (s, 9H), 2.17 (h, **J** = 6, 1H), 2.73 (d, **J** = 6, 2H), 7.47 (d, **J** = 2, 1H), 7.67 (d, **J** = 2, 1H).

^{13}C-NMR (90 MHz; $CDCl_3$) δ = 16.928, 30.005, 31.461, 34.611, 34.957, 50.364, 110.698, 115.650, 133.096, 137.660, 138.178, 147.079, 167.504.

MS (DE 180°C) m/e: 275 (M^+, /7%), 273 (21%), 258 (11%), 247 (8 232 (28%), 231 (18%), 230 (100%), 174 (18%), 57 (32%).

HR (M^+) $C_{17}H_{25}NO_2$ Ber.: 275.1885 Gef.: 275.1888

$C_{17}H_{25}NO_2$ (275.39) Ber.: C 74.14 H 9.15 N 5.09 Gef.: C 74.16 H 9.39 N 5.04

5,7-Di-**t**-butyl-2-methyl-1,3-benzoxazol (**75**)

100 mg **78** werden in 10 ml H_2O und 10 ml MeOH gelöst und mit einer Spatelspitze Ag_2O versetzt. Nach Rühren über Nacht wurde zwischen H_2O und Me_2Cl_2 verteilt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das ölige Produkt über eine Kieselgel-Dickschicht-Platte mit CH_2Cl_2 als Eluens chromatographiert.
Ausbeute: 52%

Auch Kochen von **66a** in t-Butylamin lieferte **75**.
Ausbeute: 42%

Das gleiche Produkt entsteht beim Behandeln von **66a** mit Ag_2O wie oben beschrieben.
Ausbeute: 55%

Beim Rückflußkochen von **66a** mit $Ba(OH)_2$ in Ethanol/H_2O entstand **75** ebenfalls.
Ausbeute: 42%

Die spektralen Daten stimmen mit den von **Vander Zwan**[86] angegebenen überein.
IR (KBr): 3040-2895, 1590 cm^{-1}.
^1H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.37 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 7.27 (d, **J**= 2.5, 2H), 7.6 (d, **J**= 2.5, 1H).
MS (DE 180°C) m/e: 246 (M^{+1}, 3%), 245 (M^+, 14%), 231 (19%), 230 (100%), 214 (4%), 176 (11%), 149 (11%).

HR (M^+) $C_{16}H_{23}NO$ Ber.: 245.1779 Gef.: 245.1779

Allgemeine Vorschrift zur NBS-Bromierung von **66a, b, c** zu den bromierten Produkten **74a, b, c**

2 mmol der Benzoxazinone **66a**, **b** bzw. **c**, 2 mmol **N**-Bromsuccinimid und eine Spatelspitze Azobisisobutyronitril werden in 50 ml abs. Tetrachlorkohlenstoff ca. 3 h refluxiert. Das Ende der Umsetzung wird daran erkannt, daß das spezifisch leichtere Succinimid auf der Oberfläche schwimmt.

Das Succinimid wird abgesaugt, der Rückstand mit Wasser gewaschen, und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft.

Die entstandenen öligen Produkte wurden jeweils über Kieselgel mit Chloroform/Petrolether (7:3) als Eluens chromatographiert.

3-(Dibrommethyl)-6,8-di-**t**-butyl-1,4-benzoxazinon (**74a**)

Ausbeute: 61%

Fp.: 169°C

IR (NaCl-Film roh): 3020, 2890, 1760 cm^{-1}.

^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.36 (s, 9H), 1.52 (s, 9H), 6.9 (s, 1H), 7,60 (d, J= 2.5, 1H), 7.8 (d, J= 2.5, 1H).

MS (DE 180°C) m/e: 433/431/429 (M^+, 5%, 11%, 7%), 414/416/418 (3%, 9%, 3%), 386/388/390 (8%, 17%, 9%), 350/352 (48%, 47%), 322/324 (23%,25%), 308/310 (28%, 38%), 244 (13%), 80/82 (43%, 46%), 57 (100%).

HR (M^+) $C_{17}H_{21}NO_2Br_2$ Ber.: 428.9939 Gef.: 428.9948

$C_{17}H_{21}NO_2Br_2$ (431.166) Ber.: C 47.36 H 4.91 N 3.25
Gef.: C 47.21 H 4.89 N 3.27

3-(1-Bromethyl)-6,8-di-**t**-butyl-1,4-benzoxazinon (**74b**)

Ausbeute: 89%
Fp.: 98°C (rötliche Kristalle, EtOH)
IR (KBr): 3020-2890, 1755, 1610, 1555 cm^{-1}.
^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.35 (s, 9H), 1.5 (s, 9H), 3.08 (d, **J**= 6, 3H), 5.53 (q, **J**= 6, 1H), 7.75 (d, **J**= 2.5, 1H), 7.76 (d, **J**= 2.5, 1H).
MS (DE 180°C) m/e: 365/367 (M^+, 14%, 13%), 322/324 (24%, 24%), 286 (100%), 258 (81%), 242 (25%), 57 (22%).
HR (M^+) $C_{18}H_{24}NO_2Br$ Ber.: 367.0968 Gef.: 367.0946
$C_{18}H_{24}NO_2Br$ (366.297) Ber.: C 59.02 H 6.60 N 3.82
Gef.: C 58.91 H 6.87 N 3.80

3-(2-Brom-2-propyl)-6,8-di-**t**-butyl-1,4-benzoxazinon (**74c**)

Ausbeute: 88%
Fp.: 125°C (weiße Kristalle, EtOH)
IR (KBr) 3040-2900, 1760, 1610 cm^{-1}.
^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.37 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), 2.27 (s, 6H), 7.47 (d, **J**= 2.5, 1H), 7.56 (d, **J**= 2.5, 1H),
MS (DE 180°C) m/e: 379/381 (M^+, 28%, 28%), 364/366 (9%, 9%), 354,356 (19%, 21%), 336/338 (18 %, 18%), 300 (100%), 272 (38%), 256 (62%), 216 (12%), 57 (27%).
HR (M^+) $C_{19}H_{26}NO_2Br$ Ber.: 381.1127 Gef.: 381.1124
$C_{19}H_{26}NO_2Br$ (380.324) Ber.: C 60.00 H 6.89 N 3.68
Gef.: C 59.47 H 7.14 N 3.64

2-(4-Methoxy-nitrilobenzyliden)-4,6-bis-(1,1-dimethylethyl)-1-hydroxybenzol (**73**)

250 mg (0.0022 mol) t-BuOK werden in 50 ml THF (abs.) suspendiert und unter Schutzgas und Kühlung mit 540 mg (0.002 mol) (**66a**) versetzt. Die tiefdunkelrote Lösung wird 0.5 h gerührt und mit 0.25 ml (0.002 mol) p-Methoxybenzaldehyd versetzt. Nach 0.5 h Refluxieren wird wäßrig aufgearbeitet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand über Kieselgel mit Methylenchlorid chromatographiert.

Ausbeute: 42%

Fp.: 143°C (weiße Kristalle, EtOH)

Derivat: DNPH, identisch (IR, Fp) mit Anisaldehyd-DNPH-Derivat.

IR (KBr): 3380, 2990, 1620, 1575, 1515 cm^{-1}.

^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.33 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 3.8 (s, 3H), 6.86 (d, J= 9, 2H), 7.1-7.25 (m, 2H), 7.6 (s, br., 1H, tauscht aus mit D_2O), 7.9 (d, J= 9, 2H), 8.6 (s, 1H).

^{13}C-NMR (90 MHz): δ = 29.454, 31.655, 34.601, 34.925, 55.446, 110.115, 114.323, 122.868, 128.986, 130.572, 134.877, 135.168, 141.415, 148.505, 155.657, 162,487.

MS (De 210°C) m/e: 340 (M^+, 17%), 339 (M^+, 66%), 338 (18%), 337 (21%), 325 (24%), 324 (100%), 323 (12%), 322 (48%), 297 (29%), 296 (28%), 282 (21%), 266 (12%), 121 (59%), 91 (13%), 57 (47%).

HR (M^+) $C_{22}H_{29}NO_2$ Ber.: 339.2211 Gef.: 339.2198

$C_{22}H_{29}NO_2$ Ber.: C 77.84 H 8.61 N 4.13
Gef.: C 77.97 H 8.16 N 4.17

2-Nitrilobenzyliden-4,6-bis (1,1-dimethylethyl-1-hydroxybenzol (**80**)

500 mg **66a** (0.0018 mol) werden in 10 mol Benzylamin 3 h refluxiert. Die Aufarbeitung erfolgt durch Extraktion mit 20%iger Citronensäurelösung/Methylenchlorid, Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum.

Ausbeute: 61%

Fp.: 87°C (weiße Kristalle aus EtOH)

IR (KBr): 3450, 2990, 1620, 1580 cm^{-1}.
^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.33 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 7.13-7.3 (m, 2H), 7.4-7.53 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.9-8.03 (m, 2H), 8.73 (s, 1H).

$C_{21}H_{27}NO$ Ber.: C 81.48 H 8.82 N 4.52
Gef.: C 81.16 H 9.02 N 4.40

2,4-Di-**t**-butyl-1,2-aminophenol (**67**)

500 mg **66a** (0.0018 mol) werden in 10 ml Ethanolamin 3 h refluxiert. Anschließend wird zwischen Citronensäure und Methylenchlorid verteilt. Nach Abbdampfen des Methylenchlorids im Vakuum bleiben weiße Kristalle zurück, die aus Ethanol umkristallisiert werden.
Ausbeute. 45%
Fp.: 166-167°C
IR (KBr): 3420, 3320, 2890-3100, 1600 cm^{-1}.
^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.33 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 3.27 (br, 1H), 6.8 (d, **J**= 2.5, 1H), 7.0 (d, **J**=2.5, 1H).
MS (DE 180°C) m/e: 222 (M^+, 10%), 221 (M^+, 66%), 207 (15%), 206 (100%), 150 (22%), 82 (10%), 68 (9%), 57 (27%).
HR (M^+) $C_{14}H_{23}NO$ Ber.: 221.1780 Gef.: 221.1776

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Benzoxazolderivate **81a** und **81b**

0.03 mol ß-Aminosäuremethylesterhydrochlorid und 0.06 mol Triethylamin werden in 100 ml abs. Acetonitril auf 0°C gekühlt. Dazu tropft man eine Lösung von 0.01 mol 3,5-Di-t-butyl-1,2-benzochinon **57** in 20 ml abs. Acetonitril.

Nachdem die Reaktionsmischung 24 h bei Raumtemperatur gerührt hat wird sie mit Citronensäure geschüttelt, mit Methylenchlorid extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

5,7-Di-t-butyl-1,3-benzoxazol-2-yl-essigsäure-methylester (**81a**)

Ausbeute: 76%
Fp.: 63°C (weiße Kristalle, EtOH)
IR (KBr): 3050-2890, 1750 cm^{-1}.
^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.38 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 3.75 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 7.24 (d, J= 2, 1H), 7.54 (d, J= 2, 1H),
^{13}C-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = 29.907, 31.850, 34.471, 35.086, 35.216, 52.695, 114.291, 119.534, 133.873, 141.447, 147.533, 147.662, 158.894, 167.633.
MS (DE 180°C) m/e: 303 (M^+, 11%), 288 (100%), 244 (6%), 230 (12%), 228 (10%), 172 (13%), 115 (8%), 57 (40%), 41 (39%).

$C_{18}H_{25}NO_3$	Ber.:	C 71.26	H 8.38	N 4.62
(303.40)	Gef.:	C 70.86	H 8.43	N 4.49

5,7-Di-t-butyl-1,3-benzoxazol-2-yl-3-propansäure-methylester (**81b**)

Ausbeute: 79%
Fp.: 58% (weiße Kristalle, EtOH)
IR (NaCl-Film) 1755, 1580 cm^{-1}.
^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.35 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 2.82-3.0 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 2H), 7.22 (d, J= 2, 1H), 7.53 (d, J= 2, 1H).
^{13}C-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.984, 29.940, 30.684, 31.850, 34.407, 35.054, 51.982, 113.967, 119.016, 133.582, 141.512, 147.177, 147.403, 164.752, 172.424.
MS (DE 180°C) m/e: 317 (M^+, 25%), 302, (100%), 286 (12%), 270 (21%), 258 (81%), 242 (11%), 214 (16%), 186 (8%), 57 (24%).

HR (M^+)	$C_{19}H_{27}NO_3$	Ber.:	317.1991	Gef.: 317.2018
	$C_{19}H_{27}NO_3$	Ber.:	C 71.89	H 8.51 N4.41
	(317.43)	Gef.:	C 71.93	H 8.87 N4.33

2E, 4E-5-N-[3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-2-hydroxyphenyl]-5-amino-4-methoxycarbonyl-penta-2,4-diensäuremethylester (**82**)

Darstellung wie (**81b**) mit Zusatz von katalytischen Mengen p-ToSOH.
Ausbeute: 25-40%
Fp.: 166°C (gelbe Kristalle)
IR (KBr): 1710, 1675, 1595-1625 cm^{-1}.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.33 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 3.77 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.26 (s, br, 1H, tauscht aus gegen D_2O), 6.20 (d, **J**= 16, 1H), 7.08 (dd, **J**= 26, **J**= 1.5, 1H), 7.49 (d, **J**= 16, 1H), 7.73 (d, **J**= 13, 1H), 11.0 (d, br, **J**= 13, 1H).
^{13}C-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 30.138, 31.517, 34.458 34.656, 51.248 51.280, 98.292, 109.924, 11.259, 119.766, 128.654, 136.418, 142.121 142.880, 144.228, 144.111, 169.116, 169.313.
MS (DE 180°C) m/e: 389 (M^+, 18%), 357 (18%), 342 (24%), 315 (26%), 233 (16%), 232 (22%), 216 (17%), 169 (21%), 57 (18%), 41 (18%), 39 (22%).
HR (M^+) $C_{22}H_{31}NO_5$ Ber.: 289.2202 Gef.: 389.2196
$C_{22}H_{31}NO_5$ Ber.: C 67.78 H 8.02 N 3.59
(389.487) Gef.: C 67.70 H 7.85 N 3.78

Darstellung der Peptidester

Es wurden im Arbeitskreis **Steglich** vorhandene Peptide verwendet, deren Schutzgruppen nach Veresterung abgespalten wurden.

Abspaltung der Schutzgruppen:

Z[118] Die Z-geschützten Peptide wurden ca. 1 h bei Raumtemperatur mit HBr/Eisessig gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde aus Methanol/Diethylether kristallisiert.

BOC[119] Die BOC-geschützten Peptide wurden ca. 0.5 h in TFA/Methylenchlorid (1:1) gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erfolgte Kristallisation aus Methanol/Diethylether.

Veresterung der Peptide analog 120)

10 mmol des Peptides wurden unter Kühlung zu einer Lösung von 12 mmol Thionylchlorid von 200 ml abs. Methanol gegeben. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur und 1 h bei 40°C wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die auskristallisierenden Peptidester-Hydrochloride aus heißem Methanol umkristallisiert.

Allgemeine Vorschrift zur Kondensation von Chinon **57** mit Peptidestern zu **N**-[5,7-Bis(1,1-dimethylethyl)benzoxazol-2-ylcarbonyl]aminosäure-methylester **83a-c** und **84a-d**

5 mmol Peptid-Ester-Hydrochlorid in 50 ml abs. Acetonitril*) werden mit 10 mmol Triethylamin**) versetzt. Dazu tropft man bei Eiskühlung langsam 5 mmol Chinon **57** gelöst in 25 ml abs. Acetonitril.

---

*) Die Reaktionen verlaufen ebenso in abs. THF.

**) Der anfängliche Zusatz von katalytischen Mengen p-ToSOH stellte sich als nicht notwendig heraus; es waren z.T. bessere Ausbeuten ohne p-ToSOH zu erzielen.

Nach 24 - 72 h (DC-Kontrolle) erfolgt die Aufarbeitung durch Eingießen in 20%ige Citronensäurelösung, Extraktion mit Methylenchlorid, Waschen mit Natriumchloridlösung und Trocknen mit Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und die meist grünen öligen Rückstände über Kieselgel chromatographiert. Daten s. Tabelle 8 und 9.

Darstellung der **N**-, **N**-[5,7-Bis(1,1-dimethylethyl)-2,3-dihydro-2-methylbenzoxazol-2-ylcarbonyl]-peptidmethylester (**85a-i**)

Die Darstellung erfolgt analog **84a-d**. Die analytischen Daten befinden sich in Tabelle 10.

N-[6,8-Bis(1,1-dimethylethyl)-2-(1-methylethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-ylcarbonyl)]leucin-methylester (**86**)

(**86**) wurde als Nebenprodukt bei der Reaktion von LeuLeuOME mit **57** unter den o.g. Bedingungen erhalten.

Die Trennung von **86** von **85d** erfolgte durch eine Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid als Eluens.

Die analytischen Daten befinden sich in Tabelle 10.

Tabelle 8 Reaktionsprodukte des Chinons **57** mit Tripeptiden der Art AS 1 = AS 2 = Gly; AS 3 = oder ≠ Gly

Nr.	Ausgangspeptid-methylester; jeweils Hydro-chlorid	Eluens evtl.Fp.(°C)	Summenformel (Molmasse)		Verbrennungsanalyse C	H	N
83a	GlyGlyLeuOMe	CH_2Cl_2 gelbes Öl	$C_{23}H_{34}N_2O_4$ (402.53)	Ber.	402.2518		*)
				Gef.	402.2526		
83b	GlyGlyGlyOMe	CH_2Cl_2 116°C(Ethanol)	$C_{19}H_{26}O_4N_2$ (346.42)	Ber.	65.87	7.56	8.08
				Gef.	65.68	7.72	7.56
83c	GlyGly-ß-AlaOMe	CH_2Cl_2:CH_3OH= 100 : 2 gelbes Öl	$C_{20}H_{28}N_2O_4$ (360.65)	Ber.	66.61	7.83	7.77
				Gef.	66.91	7.86	7.43

*) Keine Elementaranalyse erhältlich, deshalb Angabe der Hochauflösung des M^+

Tabelle 8 (Fortsetzung)

	IR (cm^{-1})	^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)
83a	(NaCl-Film) 1755, 1705, 1630	δ = 1.0 (d, angesplittet, **J** = 6, 6H), 1.37 (s, 9H), 1.53 (s, 9H), 1.67 - 1.83 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.83 (h, **J** = 6, 1H), 7.42 (d, **J** = 2.5, 1H), 7.65 (d, **J** = 2.5, 1H), 7.7 (s, breit, 1H).
83b	(KBr) 1765, 1695, 1625	δ = 1.37 (s, 9H), 1.53 (s, 9H9, 3.77 (s, 3H), 4.3 (d, **J** = 6, 2H), 7.43 (d, **J** = 2.5, 1H), 7.67 (d, **J** = 2.5, 1H), 8.03 (tr, breit, **J** = 6, 1H).
83c	(NaCl-Film) 1795, 1705	δ = 1.37 (s, 9H), 1.5 (s, 9H), 2.67 (tr, **J** = 7.5, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.63 - 3.83 (m, 2H), 7.42 (d, **J** = 2.5, 1H), 7.67 (d, **J** = 2.5, 1H), 7.93 (s, br, 1H).

Tabelle 9 Reaktionsprodukte des Chinons **57** mit Peptiden der Art
AS 1 = Gly, AS 2, 3 ≠ Gly

Nr.	Ausgangspeptid-methylester; jeweils als Hydrochlorid	Fp.(°C) (umkrist.aus) o.Eluens	Summenformel (Molmasse)		Verbrennungsanalyse C	H	N
84a	GlyIleuOMe	Öl, gelb (n-Hexan:CCl_4: $CHCl_3$:EE=4:3:1:1)	$C_{23}H_{34}O_4N_2$ (402.53)	Ber.	68.62	8.51	6.96
				Gef.	68.10	8.56	8.31
84b	GlyMetOMe	Öl, gelb ($MeCl_2$:MeOH=100:2)	$C_{22}H_{32}O_4SN_2$ (420.56)	Ber.	62.83	7.67	6.66
				Gef.	62.76	7.70	6.54
84c	GlyPheOMe	128°C (Ethanol) weiße Kristalle	$C_{26}H_{32}O_4N_2$ (436.55)	Ber.	436.2362		*)
				Gef.	436.2386		
84d	GlyLeuAlaOMe	85°C ($MeCl_2$) (weißer Schaum)	$C_{26}H_{39}N_3O_5$ (473.606)	Ber.	65.94	8.30	8.87
				Gef.	66.19	8.49	8.62

*) C-H-Analyse konnte nicht erhalten werden, deshalb Angabe der Hochauflösung.

Tabelle 9 (Fortsetzung)

Nr.	IR (cm^{-1})	^{1}N-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)
84a	(NaCl-Film) 1760, 1755, 1630	δ = 0.97 (s, 3H), 1.1 (s, 3H), 1.20 - 1.27 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.53 (s, 9H), 1.83 - 2.17 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.73 (m, 1H), 7.40 (d, **J** = 2.5, 1H), 7.70 (d, **J** = 2.5, 1H), 7.83 (d, breit, **J** = 9, 1H).
84b	(NaCl-Film) 1755, 1705, 1625	δ = 1.37 (s, 9H9, 1.53 (s, 9H), 2.1 (s, 3H), 2.17 - 2.40 (m, 2H), 2.57 (d, **J** = 6, 2H), 3.8 (s, 3H), 5.0 (dtr, **J** = 6, **J** = 9, 1H), 7.47 (d, **J** = 2.5, 1H), 7.7 (d, **J** = 2.5, 1H), 8.17 (d, breit, **J** = 9, 1H).
84c	(KBr) 1740, 1690, 1625	δ = 1.38 (s, 9H), 1.5 (s, 9H), 3.25 (d, **J** = 7.5, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.93 - 5.20 (m, 1H), 7.23 - 7.33 (m, 5H), 7.47 (d, **J** = 2.5, 1H), 7.7 (d, **J** = 2.5, 1H), 7.9 (s, br. 1H).
84d	(KBr) 1755, 1680	δ = 0.92 (m, 6H), 1.34 (s, 9H), 1.56 (s, 9H), 1.8 - 1.9 (m, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.5 - 4.75 (m, 2H), 6.6 (d, breit, **J** = 8, 1H), 7.42 (d, **J** = 2.5, 1H), 7.67 (d, **J** = 2.5, 1H), 7.78 (d, breit, **J** = 8, 1H).

Tabelle 10 (Fortsetzung)

Nr.	Ausgangspeptid-ester (x HCl)	Eluens evtl. Fp. (°C) (umkrist. aus)	Summenformel (Molmasse)		Verbrennungsanalyse C	H	N
85a	AlaGlyOMe	124°C (CH_2Cl_2/Ethanol) weiße Kristalle	$C_{20}H_{30}O_4N_2$ (362.47)	Ber.	66.27	8.34	7.73
				Gef.	66.28	8.63	7.72
85b	AlaPheOMe	CH_2Cl_2 121°C (CH_2Cl_2/Eth.) weiße Kristalle	$C_{27}H_{36}O_4N_2$ (452.59)	Ber.	71.65	8.02	6.19
				Gef.	71.47	8.32	6.23
85c	PheAlaOMe	Hexan:CCl_4:$CHCl_3$: EE=4:3:1:1 114°C(CH_2Cl_2/Eth.)	$C_{27}H_{36}O_4N_2$ (452.45)	Ber:	71.64	8.02	6.19
				Gef.	71.84	7.75	5.90
85d	LeuLeuOMe	$CHCl_2$ Öl	$C_{27}H_{44}O_4N_2$ (460.52)	Ber.	70.39	9.63	6.08
				Gef.	69.75	9.61	5.75
86	LeuLeuOMe	gelbe Kristalle (CH_2Cl_2) 104°C	$C_{27}H_{42}O_4N_2$ (458.50)	Ber.	70.70	9.23	6.11
				Gef.	70.92	9.39	6.28

Tabelle 10 Reaktionsprodukte des Chinons **57** mit Peptiden der Art AS 1 ≠ Gly, As 2, AS 3 = Gly oder ≠ Gly

Nr.	Ausgangspeptid-ester (x HCl)	Eluens evtl. Fp. (°C) (umkrist. aus)	Summenformel (Molmasse)	Verbrennungsanalyse	C	H	N
85e	PheAlaAlaOMe	CH_2Cl_2:CH_3OH= 100:5 126°C (Ethanol)	$C_{30}H_{41}O_5N_3$	Ber.	68.81	7.89	8.02
				Gef.	68.49	7.65	7.60
85f	LeuGlyGlyOMe	CH_2Cl_2:CH_3OH= 10:1 Schaum	$C_{25}H_{39}O_5N_3$ (461.60)	Ber.	65.05	8.52	9.10
				Gef.	65.22	8.22	8.80
85g	ValValPheOBzl	CH_2Cl_2:CH_3OH= 100:2 Schaum	$C_{40}H_{53}O_5N_3$ (655.87)	Ber.	73.25	8.14	6.41
				Gef.	73.40	7.95	6.38
85h	IleLeuLeuOMe	CH_2Cl_2:CH_3OH= 100:1	$C_{33}H_{55}O_5N_3$ (573.81)	Ber.	69.07	9.66	7.32
				Gef.	68.87	9.69	6.91
85i	ValLeuAlePheOMe	CH_2Cl_2:CH_3OH= 100:5 (Kieselgelplatte)	$C_{38}H_{58}N_4O_6$ (666.894)	Ber. 665.4278 *)			
				Gef. 665.4275			

*) Es konnte keine richtige Verbrennungsanalyse erhalten werden, deshalb Angabe des hochaufgelösten Massenspektrums.

Tabelle 10 (Fortsetzung)

Nr.	IR (cm^{-1})	^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)
85a	(KBr) 3440, 3290, 1760, 1690, 1630, 1610	δ= 1.27 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.8 (s, 3H), 2.55 (s, breit, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.1 (d, **J** = 4.5, 2H), 6.7 (d, **J** = 2.5, 1H), 6.8 (d, **J** = 2.5, 1H), 7.2 (s, breit, 1H).
85b	(KBr) 3440, 3320, 1755, 1670, 1630, 1610	δ= 1.22 (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 1.67/1.76 (ss, 3H), 3.02-3.20 (m, 2H), *) 3.67/3.73 (s, s, 3H), 4.58 - 4.66 (m, 1H), 4.68 - 4.93 (m, 1H), 6.66 - 7.29 (m, 8H).
85c	(NaCl-Film) 3340, 1760, 1679, 1625	δ= 1.20 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.34 - 1.5 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 4.4 - 4.77 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.16 - 7.37 (m, 7H), 7.87 (s, breit, 1H).
85d	(NaCl-Film) 3460, 3350, 1750, 1680, 1610	δ= 0.7 (m, 12H), 1.20 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.53 - 2.06 (m, 6H), *) 3.43/3.73 (ss, 3H), 4.36 - 4.70 (m, 2H), 6.53 (d, **J** = 2.5, 1H), 6.7 (d, **J** = 2.5, 1H), 6.8 - 7.13 (m, 1H).
86	(KBr) 3315, 1755, 1670, 1640	δ= 0.92 - 1.0 (m, **J** = 6.5, 12H), 1.3 s, 1.4 s (18H), 1.65 - 1.79 *)**) (m, 3H), 2.21 (h, **J** = 6.5, 1H), 3.76/3.78 (s,s, 3H), 4.70 - 4.74 (m, **J** = 10, 1H), 5.29 (dd, **J** = 6.5, 1H), 7.21 - 7.28 (m, 2H), 7.8/7.82 (d,d, breit, **J** = 10, 1H).
85e	(NaCl-Film) 3460, 1755, 1665, 1610	δ= 1.2 - 1.5 (m, 24H), 3.40 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.27 - 4.63 (m, 2H), 6.5 (d, **J** = 2.5, 1H), 6.7 (d, **J** = 2.5, 1H), 6.83 - 7 (m, 1H), 7.17 - 7.27 (m, 5H), 7.93 - 8.16 (m, 1H).

*) Da von optisch reinen Peptiden ausgegangen wurde, trat Verdoppelung der Signale aufgrund von Diastereomerenbildung ein.

**) Interpretation des 400 MHz-Spektrums

Tabelle 10 (Fortsetzung)

Nr.	IR (cm^{-1})	^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$)
85f	(NaCl-Film) 3400, 1770, 1680	δ= 0.88 - 1.06 (m, 6H), 1.27 s, 1.42 s (19H), 1.95 (s, breit, 2H), 2.90 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.0 - 4.17 (m, 4H), 6.66 (d, **J** = 2.5, 1H), 6.75 (d, **J** = 2.5, 1H), 7.22 - 7.51 (m, 2H).
85g	(KBr) 3430, 1750, 1670, 1610	δ= 0.95 (dd, **J** = 3, **J** = 6.5, 6H), 1.31 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 1.67 (d, **J** = 6.5, 3H), 1.97 - 2.33 (m, 1H), 3.13 (d, **J** = 7, 2H), 4.26 (dd, **J** = 6.5, **J** = 10, 1H), 4.8 - 5.07 (m, 1H), 5.15 (s, breit, 2H), 6.29 (d, breit, **J** = 9, 2H), 6.95 - 7.37 (m, 12H), 7.89 (d, breit, **J** = 10, 1H).
85h	(KBr) 3330, 1750, 1670, 1605	δ= 0.7 - 1.1 (m, 18H), 1.23 (s, 9H), 1.37 (s, 9H9, 1.4 - 2.06 (m, 9H), 3.7 (s, 3H), 4.16 - 4.63 (m, 2H), 6.6 (d, **J** = 2.5, 1H), 6.76 (d, **J** = 2.5, 1H).
85i	(KBr) 3580, 3450, 1750, 1670, 1605	δ= 0.66 - 1.11 (m, 12H), 1.24 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 1.62 (s, breit, 7H), 3.1 (d, **J** = 7, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.08 - 4.44 (m, 3H), 4.62 - 5.04 (m, 1), 6.17 - 6.44 (m, 2H), 6.64 (d, **J** = 2.5, 1H), 6.71 (d, **J** = 2.5, 1H), 7.04 - 7.38 (m, 6H).

Allgemeine Vorschrift zur Spaltung der Dihydrobenzoxazole **85**

200 mg der Dihydrobenzoxazole **85** werden mit 5 ml HBr/Eisessig versetzt und ca. 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Vakuum wird das Öl etwas eingeengt und mit einem Spritzer Methanol und 3 ml Methylenchlorid aufgenommen. Nach kräftigem Rühren läßt man die Phasen sich trennen und pipettiert die etherische Phase ab. Sie enthält die abgetrennte erste Aminosäure als Benzoxazinon, die nach Reinigung an Kieselgel spektroskopisch oder auch dünnschichtchromatographisch analysiert werden kann.

Der Rückstand wird mit Acetonitril gelöst, mit der berechneten molaren Menge Chinon **57** versetzt und mit doppelt molarer Menge von Triethylamin. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wird wäßrig aufgearbeitet, wie bei **83**, **84** und **85** beschrieben, und das ölige Produkt erneut mit HBr/Eisessig, wie anfangs beschrieben, behandelt.

III. Anhang

1. Röntgenstrukturanalyse von **13**

Die Verbindung **13** kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe $P\,2_1/c$ mit vier Formeleinheiten in der Elementarzelle. Die Gitterkonstanten betragen a = 526.0 (2) pm, b = 1099.3 (3) pm c = 2312.1 (5) pm; ß = 91.72 (4)°.

Das Zellvolumen beträgt $1.3117 \times 10^9 pm^3$, die berechnete Dichte ist $d_{rönt} = 1.291\ gcm^{-3}$ bei Z = 4.

Die Messung der Zelle und der Reflexintensitäten erfolgte auf einem rechnergesteuerten Enraf-Nonius-Cad4-Diffraktometer unter Verwendung eines Graphitmonochromators mit MoK_α-Strahlung im ω-θ-scan-Modus.

Von insgesamt 2810 beobachteten Reflexen verblieben nach Mitteilung über symmetrieäquivalente und mehrfach gemittelte Reflexe 2537 symmetrieunabhängige Reflexe. Davon wurden weitere 275 Reflexe mit einer Standardabweichung von $\sigma(J)/J$- 0.667 unterdrückt. Mit einem Datensatz von 2262 Reflexen erfolgte die Lösung und Verfeinerung der Struktur. Wegen des kleinen linearen Absorptionskoeffizienten von $0.48\ cm^{-1}$ wurde auf eine Absorbtionskorrektur verzichtet.

Lösung und Verfeinerung der Struktur erfolgte mit dem Programm SHELX*).

Bei der Lösung der Struktur mit direkten Methoden wurden von 627 stabilen E-Werten die Vorzeichen bestimmt. Die Atomlagen wurden durch eine Fouriersynthese bestimmt, die H-Atome wurden durch eine Folge von least-squares-Verfeinerungen und Differenzfouriersynthesen lokalisiert.

Die Verfeinerung mit anisotropen Temperaturfaktoren für die schweren Atome und isotropen Temperaturfaktoren für die H-Atome konvergierte bei R = 0.0483.

Eine Auswahl von Atomabständen und Bindungswinkeln, die Atomkoordinaten sowie die Koeffizienten der anisotropen bzw. isotropen Temperaturfaktoren liegen vor.

---

*) L.H. Sheldrick, Programm for crystal structure determination, Cambridge, 1976.

2. Ausgewählte Spektrenabbildungen

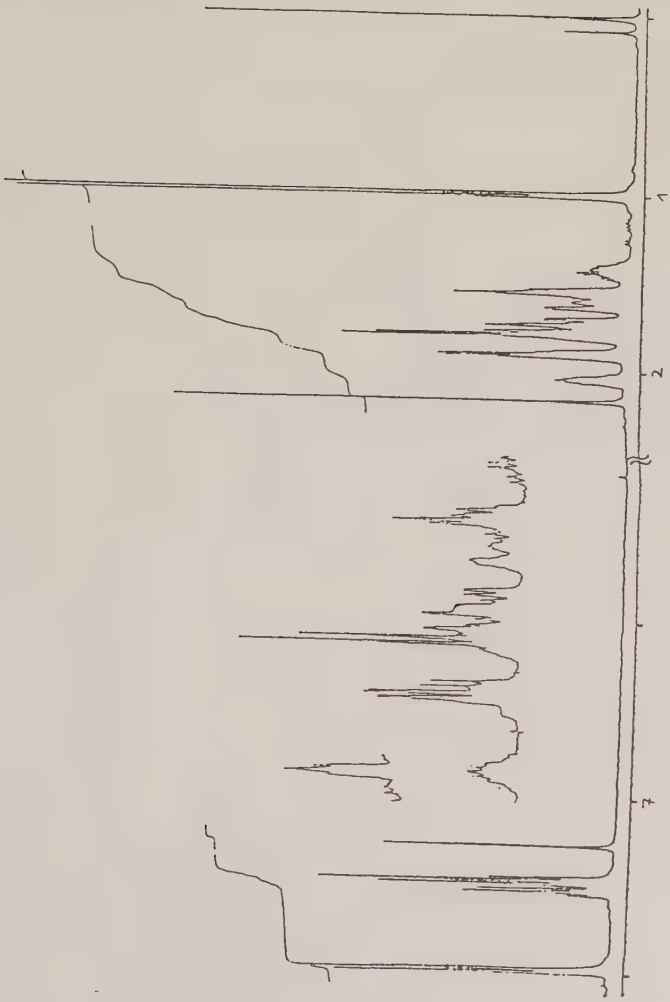


Abb. 4: ^{1}H-NMR-Spektrum (400 MHz) von **13**

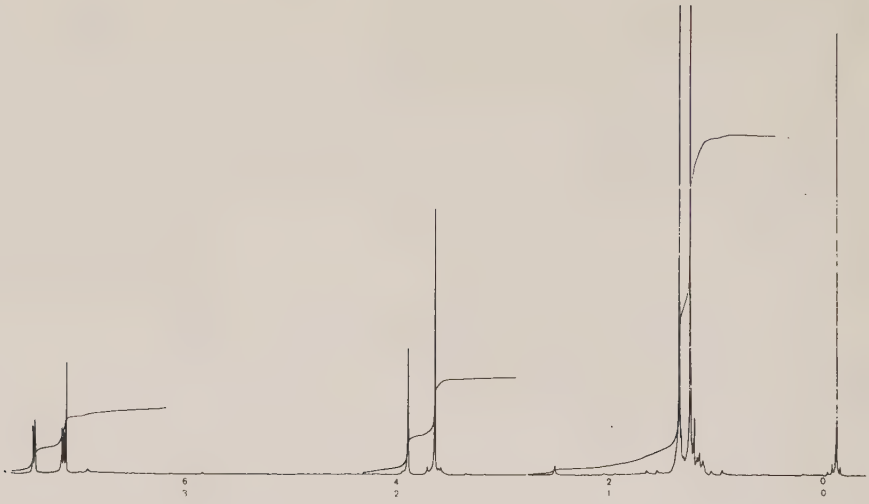


Abb. 5: ^{1}H-NMR-Spektrum (90 MHz) von **81a**

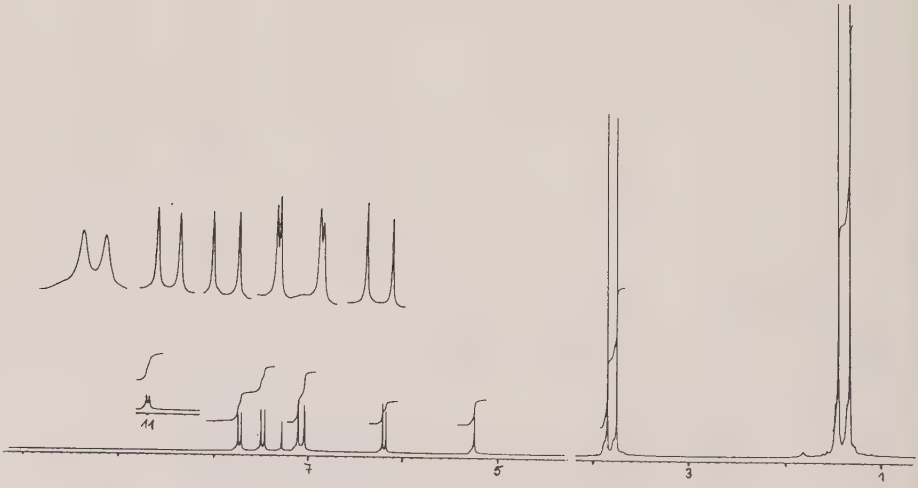


Abb. 6: ^{1}H-NMR-Spektrum (400 MHz) von **82**

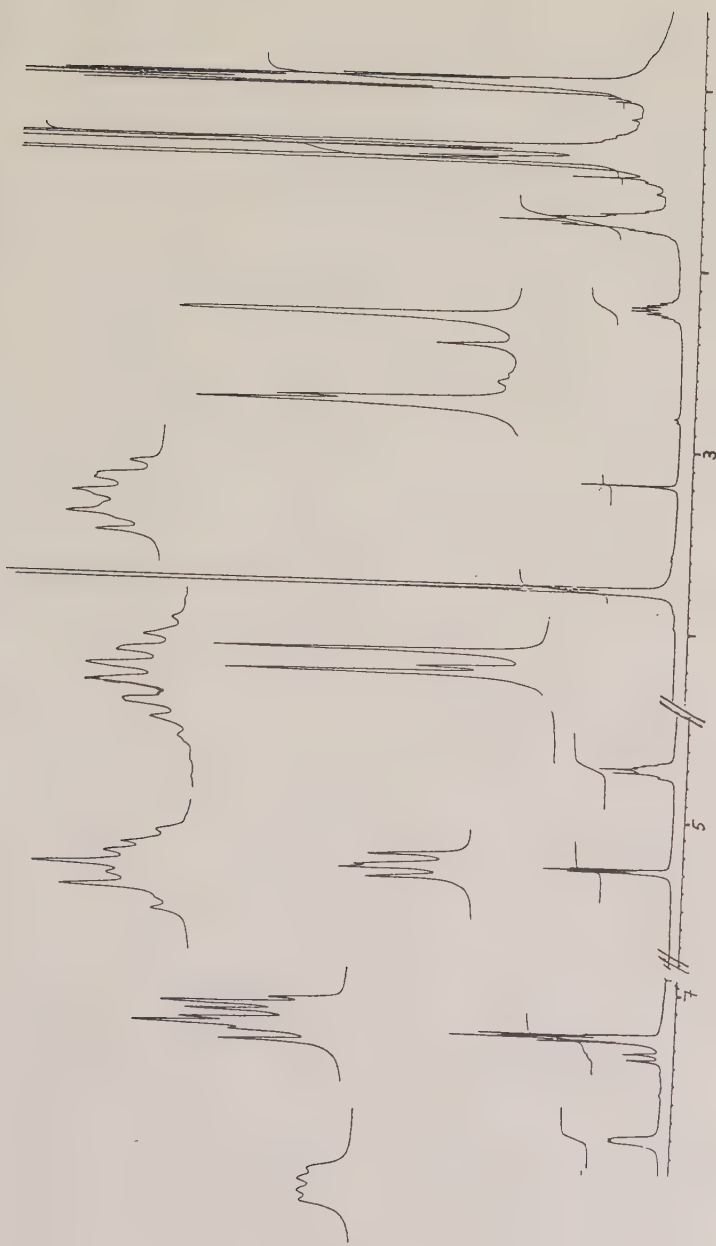


Abb. 7: ^{1}H-NMR-Spektrum (400 MHz) von **86**

IV. Literaturverzeichnis

1. **J. Plöchl**, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 16, 2815 (1883).
2. **E. Erlenmeyer**, Liebigs Ann.Chem. 275, 1 (1893).
3. **J.P. Cornforth** in H.T. Clarke, J.R. Robinson, R. Robinson, The Chemistry of Penicillin, S. 688-730, Princeton University Press, Princeton New Yersey, 1949.
4. **J.P. Cornforth** in R.C. Elderfield, Heterocyclic Compounds 5, 298-336 (1957), J.Wiley & Sons, Inc.New York.
5. **R. Filler, Y.S. Rao**, in A.R. Katritzky, A.J. Boulton, Advances in Heterocyclic Chemistry 21, 175 (1977), Academic Press, New York-San Francisco-London.
6. **W. Steglich**, Fortschr.Chem.Forsch. 12, 77 (1969).
7. **E. Baltazzi**, Q.Rev.Chem.Soc. 9, 151 (1955).
8. **H.E. Carter**, Org. React. 3, 198 (1946).
9. **K.H. Gober**, Dissertation, Univ. Bonn 1982.
10. a) **Rügheimer**, Ber.Dt.Chem.Ges. 21, 3325 (1888).
    b) idem,ibid. 22, 1954 (1889).
11. **J.W. Cornforth, H.T. Huang**, J.Chem.Soc. 1948, 1958.
12. **E. Baltazzi, R. Robinson**, Chem.Ind. 1954, 191.
13. **Y.S. Rao**, J.Org.Chem. 41, 722 (1976).
14. **E. Baltazzi, E.A. Davis**, Chem.Ind. 1962, 929.
15. **F.M.F. Chen, K.Kuroda, N.L. Benoiton**, Synthesis 1979, 230.
16. **A.T. Balaban et al.**, Tetrahedron 34, 2035 (1978).
17. **N. Engel, W. Steglich**, Liebigs Ann.Chem. 1978, 1916.
18. **G.V. Boyd, P.H. Wright**, J.Chem.Soc. Perkin Trans 1 1972, 909, 914.
19. **A. Kleemann**, Chemiker Zeitung 106, 151 (1982).
20. **H. Takagaki, S. Tanabe, M. Asaoka, H. Takei**, Chem.Lett. 1979, 347.

21. **E. Havinga , E.L.T.M.Spitzer,** Rec.Trav.Chem. 76, 173 (1957).

22. **Shemyakin, Lure, Rodionovskaya,** Zhur.obschei.Khim. 19, 769 (1949) Chem.Abs. 44, 1096 (1950)

23. **M. Crawford, W.T. Little,** J.Chem.Soc. 1959, 729.

24. **I.C. Finar, D.D. Libman,** J.Chem.Soc 1949, 2726.

25. **P.K. Tripathy, A.M. Mukerjee,** Synthesis 1984, 418.

26. **P. Kumar, H.D. Mishra, A.K. Mukerjee,** Synthesis 1980, 836.

27. **Y.S. Rao, R. Filler,** Synthesis 1975, 749.

28. **A. N. Knowles, A. Lawson, G.V. Boyd, R.A. Newberry,** J.Chem.Soc (C) 1971, 598.

29. **V.Boekelheide, L.M. Schramm,** J.Org.Chem. 14, 298 (1949).

30. **K. Tajima,** Chem. Lett. 1977, 279.

31. **C. Cativiela, M.Melendez,** Synthesis 1978, 838.

32. **W.I. Awad, A.K. Fateen, M.A. Zayed,** Tetrahedon 20, 891 (1964).

33. **A. Mustafa, W. Asker, A.H. Harhash, A.M. Fleifel,** Tetrahedon 21, 2215 (1965).

34. a) **K. Lürse, K. Naumann, R. Schröder,** Naturwissenschaften 1979, 264.
b) **C.K. Ingold, S. Sakro, J.I. Thorpe,** J.Chem.Soc. 121, 1177 (1922).
c) **I.Bregovec, T. Jakovcic,** Monatsh. Chem. 103, 200 (1972).

35. **J.W. Hines, E.G. Breitholle, M. Sato, C.H. Stammer,** J.Org.Chem. 41, 1466 (1976).

36. **R.A. Pages, A. Burger,** J.Med.Chem. 10, 435 (1967).

37. **O.Tsuge, M. Noguchi, H. Moriyama,** Heterocycles 19, 1823 (1982).

38. **I. Arenal, M. Bernabé, E. Fernández Alvarez, M.L. Izquierdo, S.Penadés,** J.Het.Chem. 20, 607 (1983).

39. **D.E. McGreer, N.W.K. Chiu,** Can.J.Chem. 46, 2217 (1968).

40. **R.J. Ellis, H.M. Frey,** J.Chem.Soc. 1964, 5578.

41. **T. Mukaiyama**, Angew.Chem. 89, 858 (1977).

42. **T. Mukaiyama, A. Ishida**, Chem.Lett. 1975, 319.

43. **H. Takagaki, N. Yasuda, M. Asaoka, H. Takei**, Chem.Lett. 1979, 183.

44. **D. Hoppe**, Liebigs Ann.Chem. 1976, 2185.

45. **R. Kober**, Dissertation Bonn 1984.

46. **U. Schmidt, A. Lieberknecht, U. Schanbacher, T. Beuttler, J. Wild**, Angew. Chem. 94, 797 (1982).

47. **R. Kober, W. Steglich**, Liebigs Ann.Chem. 1983, 599.

48. **U. Schmidt, A. Lieberknecht, J. Wild**, Synthesis 1984, 53.

49. a) **L. Horner, H. Hoffmann, H.G. Wippel**, Chem.Ber. 91, 61 (1958).
b) **L. Horner, H. Hoffmann, W. Klink, H. Ertl, V.G. Toscano**, Chem.Ber. 95, 581 (1962).

50. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band Phosphorverbb. II, 288.

51. **J. Villieras, M. Rambaud**, Synthesis 1983, 300.

52. **R. Appel, L. Willms**, Chem.Ber. 110, 3209 (1977).

53. **R. Appel, H. Schöler**, Chem.Ber. 110, 2382 (1977).

54. **Ca. Klein**, Dissertation Bonn 1984.

55. **U. Niewöhner**, Dissertation Bonn 1982.

56. **N. Engel**, Dissertation Bonn 1979.

57. **P. Karrer, E. Miyamid**
Helv.Chim.Acta 8, 205 (1925).

58. **P. Karrer, Ch. Gränacher**, Helv.Chim.Acta 7, 763 (1924).

59. **J. Maeda, M. Takehara, K. Togo, S. Asai, R. Yoshida**, Bull.Chem.Soc.Jpn. 42, 1435 (1969).

60. **V.A. Rudenko, A.Y. Yahuboutso, T.Y. Nikiforara**, J.Gen.Chim. USSR 17, 2256 (1942): C.A. 42, 4918 (1948).

61. **E. Stein, O. Bayer**, US Patent 2.698.343 (1954).

62. Organikum, 15. Auflg., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1976.

63. **I.J. Turchi, M.J.S. Dewar**, Chem.Ref. 75, 389 (1975).

64. **R.G. Jones, H. Gilman**, Chem. Rev. 54, 835 (1954).

65. **E.J. Corey, R.H. Wollenberg**, Tetrahedron Lett. 51. 4071 (1976).

66. **R. Gompper, H. Ruhle**, Liebigs Ann.Chem. 626, 83 (1959).

67. **idem, ibid** 626, 92 (1959).

68. **M. Reetz**, Angew. Chem. 96, 542 1984).

69. **R. Schröder, U. Schöllkopf, E. Blume, J. Hoppe**, Liebigs Ann.Chem 1975, 533.

70. **A.I. Meyers, J.P. Lawson**, Tetrahedron Lett. 22, 3163 (1981).

71. **Th. J. de Boer, H.J. Backer**, Org.Syn.Coll.Vol. IV, 250 (1949).

72. **S. Jendrzejewski**, Dissertation Bonn 1983.

73. **W. Steglich**, Chimia 32, 394 (1978).

74. **E. Biekert, D. Hoffmann, F.J. Meyer**, Chem.Ber. 94, 1664 (1961).

75. **E. Biekert, D. Hoffmann**, Angew.Chem. 69, 103 (1957).

76. **E. Biekert**, ibid, 69, 208 (1957).

77. **E. Biekert**, ibid, 70, 168 (1958).

78. **E. Biekert, J. Sonnenbichler**, ibid, 71, 375 (1959).

79. **A. Butenandt, E. Biekert, M. Däuble, K.H. Köhrmann**, Chem.Ber. 92, 2172 (1959).

80. **E. Belgodere, R. Bossio, V. Parrini, R. Pepino**, J.Het.Chem. 14, 997 (1977).

81. **E. Belgodere, R. Bossio, V. Parrini, R. Pepino**, ibid 17, 1625 (1980).

82. **idem**, ibid, 14, 957 (1977).

83. **F. Chioccara, G. Prota, R. H. Thomson**, Tetrahedron 32, 1407 (1976).

84. **V.H.M. Elferink, H.J.T. Bos,** Recl.Trav.Chim. Pays-Bas 103, 23 (1984).

85. **E.J. Corey, K. Achiwa,** J.Am.Chem.Soc. 91, 1429 (1969).

86. **M.C. Vander Zwan, F.W. Hartner, R.A. Reamer, R. Tull,** J.Org.Chem. 43, 509 (1978).

87. **A. Strecker,** Liebigs Ann.Chem. 123, 363 (1862).

88. **A. Schönberg, R. Moubasher, A. Mostafa,** J.Chem.Soc. 176 (1948).

89. **P.A. Cranwell, R.D. Haworth,** Tetrahedron 27, 1831 (1971).

90. **R.H. Thompson,** Naturally Occurring Quinones, Academic Press, London-New York 1974.

91. **G.A. Swan,** Structure, Chemistry and Biosynthesis of the Melanins in L. Zechmeister, Fortschritte der Chemie organ. Naturstoffe Bd. 31, S. 520 ff (1974).

92. **K. Ley, E. Müller,** Chem.Ber. 89, 1402 (1956)

93. **D.H.R. Barton, P.G. Gordon, D.G. Hewitt,** J.Chem.Soc (C) 1971, 1206.

94. **H. Schulz, W. Flaig,** Liebigs Ann.Chem. 575, 231 (1952).

95. **W. Flaig, Th. Ploetz, H. Biergans,** ibid 597, 196 (1955).

96. **W. Ried, E. Torok,** Liebigs Ann.Chem. 687, 187 (1965).

97. **W. Ried, P. Weidemann,** Chem.Ber. 102, 2684 (1969).

98. **M.D. Nair,** Ind.J. Chem. 7, 229 (1969): Chem.Abs. 71, 3343r (1969) .

99. **Y. Iwanami, Tasuo,** Bull.Chem.Soc.Jap. 44, 1311 (1971): Chem.Abs. 75, 48007h (1971) .

100. **Y. Iwanami, T. Inagaki,** J.Het.Chem. 13, 681 (1976).

101. **N. Kornblum, J.W. Powers, G.J. Anderson, W.J. Jones, H.O. Larson, O. Levand, W.M. Weaver,** J.Am.Chem.Soc. 79, 6562 (1957).

102. **N. Kornblum, W.J. Jones, G.J. Anderson,** ibid 81, 4113 (1959).

103. **I.M. Hunsberger, J.M. Tien,** Chem.Ind. 1959, 88.

104. a) **J.R. Hanson,** Synthesis 1974, 1.
b) **Tse-Lok-Ho,** Synthesis 1979, 1.

105. **M.G. Peter,** Z.Naturforschg. 33c, 912 (1978).

106. **M.G. Peter, F. Speckenbach,** Helv.Chim.Acta 65, 1279 (1982).

107. **F. Speckenbach,** Diplomarbeit Bonn 1981.

108. **A.I. Meyers et al.,** J.Org.Chem. 38, 36 (1973).

109. **E.W. Collington,** Chem.Ind. 1973, 987.

110. **A. Ladenburg,** Ber.Dtsch.Chem.Ges. 9, 1524 (1876).

111. **H.D. Jakubke, H. Jeschkeit,** "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie Weinheim - Deerfield Beach, Florida - Basel - 1982.

112. **E. Sanger,** Biochem.J. 39, 507 (1945).

113. **W.R. Gray, B.S. Hartley,** Biochem. J. 89, 59 (1963).

114. **P. Edman,** Acta Chem. Scand. 4, 277 (1950).
idem, ibid 4, 283 (1950).

115. **H. Fraenkel-Conrat, J. Fraenkel-Conrat,** Acta Chem. Scand. 5, 1409 (1951).

116. **B. Dahlerup-Petersen, K. Linderstrom-Lang, M. Ottesen,** Acta Chem.Scand. 6, 1135 (1952).

117. **H. Fraenkel-Conrat,** J.Am.Chem.Soc. 76, 3606 (1954).

118. **D. Ben-Ishai, A. Berger,** J.Org.Chem. 17, 1564 (1952).

119. **B.F. Lundt, N.L. Johansen, A. Vølund, S. Markussen,** Int.J.Pept.Protein Res. 12, 258 (1978).

120. **St. Guttmann,** Helv.Chim. Acta 44, 721 (1961).

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von Herrn
Prof. Dr. W. Steglich
am Institut für Organische Chemie und Biochemie der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn
in der Zeit von November 1981 bis September 1984
angefertigt.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof.Dr.W. Steglich, danke ich herzlich für die zahlreichen wertvollen Anregungen und die großzügige Förderung dieser Arbeit.

Allen meinen Kolleginnen und Kollegen danke ich für viele Diskussionen und die freundschaftliche Zusammenarbeit.

Für die Anfertigung der 400 MHz-Spektren danke ich Herrn Dr.B.Steffan und Frau Dipl.-Chem.I.Casser, weiterhin danke ich den Damen und Herren der Analytischen Abteilung für ihre freundliche Unterstützung.

Nicht zuletzt danke ich besonders Frau A. Hovenbitzer für ihre tatkräftige Mitarbeit im Rahmen ihrer Chemielaborantenausbildung.

Lebenslauf

Karin Köhler, geb. Behrens

1957	geboren am 8. März in Hildesheim als Tochter von Hans-Werner Behrens und seiner Ehefrau Erika, geb. Ohnesorge
1963 - 1966	Besuch der Volksschule G V in Hildesheim
1966 - 1975	Besuch des neusprachlichen Zweiges des Goethe-Gymnasiums in Hildesheim; Reifeprüfung im Mai 1975
1975 - 1981	Studium der Chemie an der Technischen Universität Hannover Vordiplomprüfung im Februar 1978 Hauptdiplomprüfung im Februar 1981 Anfertigung der Diplomarbeit von Februar 1981 bis September 1981 im Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Hannover unter der Leitung von Prof.Dr.E. Winterfeldt
1980	im August Heirat mit Dr. Karl Köhler
1981	Wechsel zur Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn
1981 - 1984	Anfertigung der Dissertation bei Herrn Prof.Dr. W. Steglich im Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn